

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СЕВЕРНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЧЕРЕПАНОВА ВИКТОРИЯ ВИКТОРОВНА

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА
У ЖЕНЩИН, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА
В ВОЗРАСТЕ ДО 55 ЛЕТ

14.01.04 – внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Миролубова Ольга Алексеевна

Архангельск - 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1 Инфаркт миокарда у женщин молодого и среднего возраста: факторы риска, клиническая картина, осложнения, характер поражения коронарного русла.....	10
1.2 Качество жизни у женщин молодого и среднего возраста в постинфарктном периоде.....	18
1.3 Стратификация риска: роль ряда сывороточных биомаркеров в прогнозировании острых коронарных событий.....	20
1.4 Исходы инфаркта миокарда у молодых женщин, характер ремоделирования левого желудочка, развитие сердечной недостаточности в постинфарктном периоде.....	25
ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	29
2.1 Объект и дизайн исследования.....	29
2.2 Методы исследования.....	35
2.2.1 Общеклиническое обследование.....	35
2.2.2 Специальные методы обследования.....	36
2.2.3 Дополнительное обследование.....	38
2.2.4 Инструментальное обследование.....	38
2.2.5 Методы математической обработки результатов исследования.....	41
ГЛАВА 3. ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ (РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ).....	42
3.1 Течение госпитального периода острого инфаркта миокарда у женщин до 55 лет.....	42
3.2 Кардиоренальные взаимосвязи у женщин в возрасте до 55 лет с инфарктом миокарда.....	45

3.3 Анализ коронароангиограмм и чрескожных интервенционных вмешательств у женщин до 55 лет.....	48
3.4.1 Уровни миелопероксидазы, белка, ассоциированного с беременностью и растворимых маркеров Fas-опосредованного апоптоза у женщин с перенесенным инфарктом миокарда до 55 лет и их взаимосвязи с классическими факторами риска.....	51
3.4.2 Репродуктивный анамнез и биомаркеры апоптоза и эндотелиальной дисфункции у женщин в постинфарктном периоде.....	62
3.5 Качество жизни у женщин с перенесенным инфарктом миокарда в возрасте до 55 лет и факторы, влияющие на его характеристики.....	65
3.6 Особенности ремоделирования миокарда у женщин, перенесших инфаркт миокарда в возрасте до 55 лет.....	72
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ).....	84
ВЫВОДЫ.....	100
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	101
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	102
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	105
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	124
Приложение 1- SF-36. Анкета оценки качества жизни.....	124
Приложение 2 - Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS).....	130

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является ведущей общемировой причиной заболеваемости и смертности населения. За последние годы прослеживается неблагоприятная тенденция к «омоложению» ИБС [90, 98, 116].

Особую тревогу вызывает рост заболеваемости инфарктом миокарда (ИМ) и худший отдалённый прогноз в постинфарктном периоде у женщин в возрасте до 55 лет. По данным зарубежной литературы в течение последнего десятилетия у женщин моложе 55 лет доля в структуре заболеваемости ИМ увеличилась в 3 раза с 3,7% до 11,1%, а смертность в течение 2 лет после перенесенного ИМ на 50% выше по сравнению с мужчинами соответствующего возраста [66-67, 89, 137].

В одной из отечественных работ Л.А. Бокерия (2013) [44] на основании реальных клинических случаев ИБС у женщин фертильного возраста показал, что атеросклеротическое поражение коронарных артерий у молодых пациенток отличается бессимптомным, «агрессивным» и быстрым течением, и призывает оценивать этот контингент как особую группу риска.

В настоящее время набирает силу новая парадигма в проблеме атеросклероза: от «традиционных» факторов риска на популяционной основе к индивидуализированной стратификации риска [52, 102]. Парадигма уязвимого пациента в настоящее время широко поддерживается медицинским сообществом и основана на общей концепции, что атеросклероз является системным заболеванием [130, 158]. Это дает возможность оценить степень атеросклероза в специфической артерии, для того, чтобы определить уязвимость пациента в плане развития жизнеугрожающих клинических событий.

В сочетании с широко распространенным мнением об атеросклерозе, как о хронической воспалительной болезни, эта концепция привела к

исследованию новых подходов к оценке риска сердечно-сосудистых событий [86, 91, 145].

В большинстве своем эти подходы фокусируются на определении сывороточных уровней маркеров воспаления, тромбогенности крови, и электрической стабильности миокарда (ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса), которые коррелируют с коронарной болезнью сердца [105, 108, 130]. Сосудистые маркеры могут быть использованы для определения уязвимости (предрасположенности пациента) к кардиоваскулярным событиям в ближайшем будущем. Их изучение может быть полезным у молодых женщин с худшим прогнозом после перенесенного ИМ, чем у мужчин [20, 65, 134-135, 156].

Большое внимание исследователей уделяется изучению влияния качества жизни и тревожно-депрессивных расстройств на развитие ИБС и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [15, 33, 146]. На сегодняшний день, как в отечественной, так и в зарубежной литературе имеется ограниченное число подобных работ, выполненных на когорте женщин, перенесших ИМ в возрасте до 55 лет.

В последнее время установлено, что депрессия ассоциируется с широким спектром изменений параметров иммунной системы, увеличением продукции воспалительных цитокинов, хотя данные носят противоречивый характер [108].

У женщин с метаболическим риском представляет интерес изучение взаимосвязей характера нарушений репродуктивного анамнеза с механизмами ремоделирования левого желудочка (ЛЖ): активацией нескольких путей, в частности, нарушением баланса в системе апоптоза, дисфункцией эндотелия, увеличением образования фиброза, что в конечном итоге приводит к дилатации и недостаточности ЛЖ [3, 69, 78].

Исходя из изложенного, были определены цель и задачи исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить возможность дополнительной стратификации воспалительного риска у женщин, перенесших инфаркт миокарда в возрасте до 55 лет, на основе клинической и лабораторно-инструментальной оценки особенностей течения ишемической болезни сердца.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Проанализировать течение острого инфаркта миокарда в госпитальный период у женщин в возрасте до 55 лет.

2. Оценить характер поражения коронарных артерий у женщин в возрасте до 55 лет с ишемической болезнью сердца по результатам коронарной ангиографии.

3. Определить сывороточные уровни миелопероксидазы, белка, ассоциированного с беременностью и растворимых молекул Fas-опосредованного апоптоза у женщин с перенесенным инфарктом миокарда в возрасте до 55 лет и возможность их использования для стратификации воспалительного сердечно-сосудистого риска.

4. Проанализировать качество жизни у женщин до 55 лет в постинфарктном периоде и установить факторы, влияющие на его показатели.

5. Определить особенности ремоделирования миокарда у женщин, перенесших инфаркт миокарда в возрасте до 55 лет.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Острый инфаркт миокарда у женщин в возрасте до 55 лет в госпитальный период характеризуется высокой частотой осложнённого

течения и снижением систолической функции левого желудочка в каждом пятом случае.

2. У женщин в возрасте до 55 лет возможна дополнительная стратификация «воспалительного» сосудистого риска с определением сывороточных уровней миелопероксидазы, растворимых Fas-лиганда и Fas-рецептора апоптоза и белка, ассоциированного с беременностью.

3. Одним из факторов, влияющих на снижение систолической функции левого желудочка у женщин в постинфарктном периоде является растворимый Fas-лиганд, отражающий активацию процессов апоптоза в миокарде.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ

Впервые на основании изучения множественных взаимосвязей сывороточных биомаркеров эндотелиальной дисфункции и Fas-опосредованного апоптоза с классическими факторами сердечно-сосудистого риска, репродуктивным анамнезом, ремоделированием и систолической дисфункцией левого желудочка, с числом пораженных коронарных артерий, определён биомаркер, sFas-рецептор, который может быть использован для дополнительной стратификации риска ИБС у женщин до 55 лет.

Впервые построена регрессионная модель для определения риска повторного инфаркта миокарда и/или повторной реваскуляризации миокарда по уровню биомаркера миелопероксидазы у женщин до 55 лет в постинфарктном периоде.

Впервые показано, что расчётная скорость клубочковой фильтрации у женщин до 55 лет с острым инфарктом миокарда зависит от тактики лечения, и она была ниже у женщин, которым не проводилась реперфузия по сравнению с пациентками, которым выполнено чрескожное коронарное вмешательство.

Впервые установлено, что одним из механизмов формирования систолической дисфункции левого желудочка в постинфарктном периоде у женщин в возрасте до 55 является активация Fas-опосредованного апоптоза.

Разработана регрессионная модель для прогнозирования фракции выброса левого желудочка, предикторами её снижения являются наличие зоны гипокинезии и число лет, прошедших после инфаркта миокарда.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ

1. Предложен прогностический тест с использованием sFas, отражающий активацию апоптоза и дисфункцию эндотелия для определения риска развития коронарной болезни сердца у женщин до 55 лет с низким и умеренным риском по системе SCORE и/или гестозом в репродуктивном анамнезе.

2. У молодых женщин в постинфарктном периоде по уровню миелопероксидазы (МПО) в крови предлагается оценивать риск развития повторного инфаркта миокарда и/или повторной реваскуляризации миокарда.

3. Полученные в работе факты о взаимосвязях биомаркеров эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса и Fas-опосредованного апоптоза с исходами инфаркта миокарда и прогрессирующим ремоделированием миокарда показывают перспективность дальнейших разработок по оценке резидуального «воспалительного» риска и персонифицированной стратификации риска у женщин, перенесших инфаркт миокарда в возрасте до 55 лет.

4. Обоснована необходимость проведения ранней вторичной профилактики прогрессирования сердечной недостаточности у женщин, перенесших инфаркт миокарда в возрасте до 55 лет, включая адекватную

медикаментозную коррекцию и реваскуляризацию миокарда, способные улучшить качество жизни в постинфарктном периоде.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ И ПУБЛИКАЦИИ

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на научно-практических конференциях: научных сессиях СГМУ в 2014 и 2016 гг., международном образовательном форуме «Российские дни сердца» в 2014, Российском национальном конгрессе кардиологов в 2013, 2014, 2016 гг., на научно-практической конференции в ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич», 2015 г., на IV Международном молодежном медицинском конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения-2015», на EuroPrevent-2016 (ежегодная конференция Европейского кардиологического общества по профилактической медицине). По материалам диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 3 статьи в изданиях, рекомендуемых ВАК.

СТРУКТУРА И ОБЪЕМ ДИССЕРТАЦИИ

Работа изложена на 132 страницах машинописного текста. Диссертация состоит из 4 глав: обзора научной литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, приложения и списка литературы, который включает 50 источников отечественных авторов и 113 источников зарубежных авторов. Работа содержит 24 таблицы и иллюстрирована 29 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Инфаркт миокарда у женщин молодого и среднего возраста: факторы риска, клиническая картина, осложнения, характер поражения коронарного русла

На сегодняшний день нет единого мнения исследователей в отношении течения ИМ у женщин молодого и среднего возраста [13, 140].

В большинстве работ, сравнивая немногочисленные группы молодых женщин с мужчинами соответствующего возраста, а также с женщинами, более старших возрастных групп, изучена встречаемость и оценена прогностическая ценность как отдельных, так и нескольких факторов риска, в том числе, данных репродуктивного анамнеза в развитии ИМ у женщин [11, 14, 83].

Ряд авторов считают, что ИБС у женщин молодого и среднего возраста развивается при более интенсивном воздействии факторов риска или их комбинаций [3, 11, 17, 45]. По мнению Л.А. Бокерии (2011) среди важнейших факторов риска, определяющих злокачественное течение атеросклероза у женщин молодого возраста, являются гиперлипидемия и сахарный диабет (СД) [12, 48, 136].

Имеются данные, что СД фактически нивелирует естественную кардио- и вазопротекцию гормонального фона здорового женского организма и риск фатального ИМ при любой продолжительности СД у женщин выше, чем у мужчин [100, 138-139].

Результаты многих исследований свидетельствуют о наличии у пациенток, страдающих ИБС в молодом и среднем возрасте, выраженных метаболических нарушений [68, 106, 110]. В группе женщин моложе 55 лет метаболический синдром (МС) выявляется более чем у трети женщин (35,2%) [137]. Важно отметить, что длительное время МС протекает бессимптомно и нередко начинает формироваться задолго до клинической

манифестации основного диагностического критерия МС - абдоминального ожирения [4, 163]. Даже небольшое увеличение объема висцерального жира играет существенную роль в нарушениях метаболизма и развитии сердечно-сосудистых заболеваний [41, 150, 159]. В ранее проводимых исследованиях с помощью сцинтиграфии миокарда, компьютерной томографии было показано, что наличие МС связано с развитием обширного ИМ и ухудшением систолической функции ЛЖ [36, 120, 141, 157]. Однако, механизмы, лежащие в основе предрасположенности к такому масштабному повреждению миокарда, недостаточно изучены.

В развитии ИБС у молодых женщин большое значение также придают отягощённой наследственности и возросшему среди них курению [19, 63, 67, 74].

По данным исследования «Nurses Health Study» (1976-1996) включавшее почти 122000 женщин в возрасте от 30 до 55 лет выявлено, что у женщин с отягощённым семейным сердечно-сосудистым анамнезом риск развития фатальной ИБС повышался в 5 раз, чем в целом в популяции [113].

Была определена сигаретная дозозависимость в частоте развития ИМ у курящих женщин по сравнению с некурящими: выкуривание 1-4 сигарет в сутки увеличивают риск ИМ в 2 раза, выкуривание более 35 сигарет - в 20 раз по сравнению с некурящими [63].

Активно обсуждается роль репродуктивного анамнеза в развитии ИБС у женщин. На сегодняшний день такие факторы риска, как преэклампсия и эклампсия, а также синдром поликистозных яичников находят отражение в современных европейских рекомендациях, наличие в анамнезе которых значительно повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин [52, 79, 160]. Считается, что осложненная беременность приводит к эндотелиальной дисфункции и развитию тяжелой артериальной гипертензии (АГ) и СД в послеродовом периоде и в последующие годы жизни женщины [30, 42].

В ряде исследований показано, что преждевременное наступление менопаузы способствует прогрессированию ИБС и развитию её фатальных осложнений у женщин. При этом отмечено, что у женщин с ранней менопаузой (ранее 45 лет) ожидаемая продолжительность жизни на 2 года меньше, чем у женщин с нормальной или поздней менопаузой [42].

В работе О.В. Цыганковой и соавт. (2010) в группе женщин с ИМ молодого и среднего возраста основную роль в формировании ИБС играет только лишь дефицит эстрогенов, как следствие ранней/преждевременной или хирургической менопаузы [13].

Снижение уровня эстрогенов способствует атерогенной трансформации липидного спектра крови, способствует усиленной агрегации тромбоцитов, вазоспастическим реакциям за счет сокращений гладкой мускулатуры сосудистой стенки, снижению выработки оксида азота [37].

Неоднозначные данные в литературе по клиническому течению ИБС у женщин разного возраста и среди мужчин [11, 19, 40, 57]. Считается, что ИМ у молодых женщин протекает более тяжело по сравнению с мужчинами соответствующего возраста [17, 133, 135]. В госпитальный период ИМ у женщин чаще определяется сердечная недостаточность 3-4 классов по Killip [39, 156].

По данным американского регистра ACC-NCDR (American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry) (2009) острый коронарный синдром (ОКС) у женщин достоверно чаще протекал с атипичной симптоматикой по сравнению с мужчинами (42,0% против 30,7%; $p < 0,01$) [55].

Установлено, что у молодых женщин с ИБС чаще поражаются интрамуральные коронарные артерии и гораздо реже, чем у мужчин встречается обструктивное поражение коронарного русла [7, 16, 34, 44].

Н.С. Третьяковой (2013), показано, что женщины моложе 50 лет достоверно чаще ($p=0,02$) переносили Q-инфаркт миокарда, по сравнению с

женщинами старше 61 года – 81,48% против 54,17%, что также может объяснить большее количество осложнений и более серьезный прогноз в возрастной группе до 50 лет [40].

Группа пациенток моложе 50 лет рассматривается, как прогностически неблагоприятная, в виду возникновения таких осложнений, как рецидив ИМ, желудочковые нарушения ритма, формирование аневризмы ЛЖ [96].

По данным некоторых исследований, молодым женщинам гораздо реже, чем мужчинам и женщинам старшего возраста выполняется системный тромболизис, всего лишь в 10,5% случаев ($p = 0,01$) [57, 59, 154].

Женщины реже госпитализируются в стационары с возможностью проведения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) [11, 59].

Имеются противоречивые данные в отношении выбора между консервативной и инвазивной стратегиями у женщин с ОКС [19, 76, 142].

В ряде исследований с учётом гендерных различий показано, что у женщин агрессивная стратегия была выгодна только в группе высокого риска («тропонин-положительных»), а в группе низкого риска имела негативные последствия [60].

Есть сведения о том, что у женщин, подвергнутых хирургической реваскуляризации миокарда – аортокоронарному шунтированию (АКШ), отмечено более частое развитие послеоперационного инсульта, кровотечений, необходимости в проведении продлённой искусственной вентиляции лёгких [44, 77, 97].

Немецкими учёными продемонстрированы взаимосвязи между полом, возрастом и послеоперационной летальностью при АКШ. Обнаружена высокая зависимость между возрастом и послеоперационной смертностью у женщин (в 1,5 раза), при этом в возрастной группе до 50 лет смертность была в 2,4 раза выше, чем у мужчин, а в старческом возрасте смертность была сходна с мужчинами такого же возраста. Наиболее

значимыми факторами риска периоперационной летальности у женщин были ранее перенесенные ОКС и число пораженных коронарных артерий. Авторы сделали вывод, что у женщин фактором риска ранней смертности после операции АКШ является возраст [77].

По данным исследований на момент выписки из стационара после перенесенного ИМ у женщин в сравнении с мужчинами зарегистрированы чаще более высокие функциональные классы (ФК) (3-4 ФК) сердечной недостаточности (СН) по NYHA ($p = 0,038$): 1 ФК отмечался у 114 (41,7%) мужчин и 36 (30,3%) женщин, 2 ФК – у 140 (51,4%) мужчин и 67 (56,3%) женщин, 3 и 4 ФК – у 19 (6,95%) мужчин и 16 (13,4%) женщин соответственно [86, 99, 134].

На развитие осложнений в постинфарктном периоде и значимую роль в дальнейшем развитии СН и смертности оказывает функциональное состояние почек [72, 102, 147, 151].

Имеется много работ по изучению влияния почечной функции на прогноз у пациентов с нестабильной стенокардией и ИМ [22,70, 84, 95, 102].

Показано, что своевременная диагностика острого кардиоренального синдрома у пациентов с ОКС имеет определяющее значение для тактики ведения и прогноза [84, 80,100,102, 129].

Установлено, что предиктором неблагоприятного исхода, в том числе, ИМ, острой сердечной недостаточности, ишемического инсульта, кровотечения является стойкое снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [54, 58,124-126].

Результаты канадского регистра GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) (2001-2011) продемонстрировали, что у 11774 пациентов с ИМ с подъёмом и без подъёма ST, а также с нестабильной стенокардией, при СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м² риск летального исхода возрастал в 2,09 раза и в 4 раза при СКФ <30 мл/мин/1,73 м² [59].

Клиническое исследование SWEDENHEART (The Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies) (2003-2009) изучало влияние функционального состояния почек на прогноз у 23 262 пациентов в возрасте до 80 лет, которым выполнялось ЧКВ по поводу острого ИМ без подъема сегмента ST [95]. Выявлено, что количество пациентов, подвергнутых ЧКВ, по мере снижения функции почек, достоверно уменьшается: 62% пациентов с СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м²; 55% - с СКФ 60-89 мл/мин/1,73 м²; 36% - с СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м²; 14% - с СКФ 15-29 мл/мин/1,73 м² и при СКФ <15 мл/мин/1,73 м² или диализ – 15% ($p < 0,001$). Смертность в течение года в группе пациентов, подвергнутых ЧКВ, была на 36% ниже ($p < 0,001$), чем в группе, в которой ЧКВ не проводилось. Выживаемость пациентов с мягким и умеренным острым повреждением почек по сравнению с нормальной почечной функцией достоверно не отличалась. Более низкая смертность была у пациентов, которым проводилось ЧКВ, и она уменьшалась по мере снижения функции почек, но не отличалась достоверно в группах пациентов с почечной недостаточностью (СКФ <15 мл/мин/1,73 м²) или у тех пациентов, которые получали диализ (ОР – 1,61; $p = 0,15$) [95].

В работе F. Cardarelli et al. (2009) анализировали кумулятивное влияние возраста и СКФ на госпитальную смертность у 169 826 68 пациентов с острым ИМ после ЧКВ. Показано, что исходно тяжелое поражение почек у молодых пациентов ассоциируется с более высоким риском госпитальной летальности, чем у пожилых пациентов и пациентов старческого возраста, перенесших ЧКВ [70].

Тем не менее, на сегодняшний день в группе женщин молодого и среднего возраста недостаточно изучены взаимосвязи выраженности почечной дисфункции и тяжести течения ИМ, развития осложнений, госпитальной и отдаленной смертности [32, 53, 72].

Интересны данные в отношении патофизиологии атеросклероза как хронического воспаления в сосудистой стенке у женщин [20, 130, 144].

Имеются много работ подтверждающих, что атеросклеротический процесс с момента образования атеросклеротической бляшки и до её разрушения сопряжен с сосудистым воспалением [41, 144].

Считается, что разрыв бляшки, связанный с надрывом тонкой фиброзной покрышки и появлением внутрисосудистого тромба, является первопричиной ОКС. Но у женщин развитие ОКС может быть связано не с этим классическим разрывом, а скорее, вследствие эрозии бляшки и формированием пристеночного тромба [83, 152-153].

В ряде работ обсуждаются гендерные различия по составу атеросклеротической бляшки. Считается, что у женщин она «более молодая», с менее плотной фиброзной покрышкой и менее кальцинированная [152].

Однако до сих пор не объяснены причины взаимосвязи между составом бляшки, формированием тромбоза и клиническими исходами [114, 156, 158].

Одним из инициирующих факторов и ведущим звеном в развитии преждевременной ИБС у женщин может быть развитие эндотелиальной дисфункции. Эндотелиальная дисфункция представляет собой дисрегуляцию сосудистого тонуса с нарушением местного гемостаза, пролиферацией и миграцией клеток в сосудистую стенку [2, 18, 130].

Также предполагается, что возникновение ИБС у женщин может быть обусловлено спецификой строения коронарного русла и некоторыми особенностями метаболизма миокарда [7].

Внимание исследователей привлекает характер поражения коронарных артерий у женщин репродуктивного возраста. Несмотря на молодой возраст женщин, атеросклеротические стенозы коронарных артерий более чем на 50% встречаются у 58% женщин. У 18% из них выявляется поражение одной коронарной артерии и у 82% – атеросклероз

двух коронарных артерий. Поражение трех и более коронарных артерий выявлено не было [16]. Но в последние годы многососудистое поражение коронарного русла у женщин репродуктивного возраста встречается все чаще и чаще [105].

В исследовании В.В. Зайцевой (2012) у женщин репродуктивного возраста с клинической картиной ИБС и по данным КАГ было выявлено: что, у 27 (24,7%) пациенток коронарные артерии были интактными; у 82 (75,2%) пациенток регистрировалось атеросклеротическое поражение коронарных артерий, в том числе, у 33 (40,2%) пациенток была стенозирована только одна магистральная коронарная артерия и у 49 (59,8%) было выявлено многососудистое поражение [14].

Считается, что для молодых женщин с ИМ по сравнению с мужчинами соответствующего возраста наиболее характерно поражение ствола левой коронарной артерии [16].

Имеются данные, что число пораженных коронарных артерий напрямую зависит от количества факторов сердечно-сосудистого риска и чем больше их у женщин, тем тяжелее коронарный атеросклероз [107].

Показано, что частота встречаемости отягощенной наследственности по ИБС в 2,85 раз чаще встречается в группе пациенток с многососудистым поражением, чем у пациенток с однососудистым поражением и в 5 раз чаще, чем у пациенток с интактными артериями [16]. У пациенток с ожирением по андроморфному типу достоверно чаще выявляется более тяжелое поражение коронарных артерий [135].

В течение последних лет возросло число проводимых АКШ и ЧКВ у женщин в три раза, причем смертность при АКШ у женщин остается в два раза выше, чем у мужчин [86].

Известно, что женщинам репродуктивного возраста в большинстве случаев (49,5%) проводились эндоваскулярные процедуры, а пациенткам в периоде менопаузы в 1,5 раза чаще рекомендовали проведение АКШ (40%)

и эндоваскулярные процедуры проводились в этой группе лишь в 34,3% [46, 96, 148].

Таким образом, на основании вышеизложенных малоизученных и противоречивых данных, представляет интерес изучение госпитального периода ИМ, кардиоренальных взаимосвязей и характера поражения коронарных артерий у женщин в возрасте до 55 лет.

1.2 Качество жизни у женщин молодого и среднего возраста в постинфарктном периоде

ИМ рассматривают как тяжелое заболевание, способствующее снижению качества жизни [39].

Известно, что при наличии ИБС качество жизни снижается в 2–2,5 раза. Это обусловлено как тяжестью патологического процесса, так и выраженностью эмоционально-личностных нарушений, которые выявляются почти у половины таких больных [26].

Перед клиницистами встает вопрос, насколько возможно в ходе тех или иных лечебно-реабилитационных мер улучшить качество жизни пациентов с ИБС. Однако в литературе недостаточно отражены аспекты качества жизни у больных с различными формами ИБС и, в особенности у женщин молодого и среднего возраста в постинфарктном периоде [36].

По данным некоторых работ установлено, что у больных ИБС по опроснику оценки качества жизни – SF-36, факторами, независимо повышающими вероятность выявления низкого качества жизни, были сахарный диабет, наличие постинфарктного кардиосклероза и мультифокального атеросклероза для физического компонента, и наличие мультифокального атеросклероза – для психологического компонента [97, 117].

Кроме того, немаловажное значение имеет выраженность ХСН, являющаяся наиболее частым осложнением перенесенного ИМ и которая

во многом определяет течение и дальнейший прогноз пациентов в постинфарктном периоде [122]. Развитие и прогрессирование ХСН у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом оказывает негативное влияние на качество их жизни [155], влечет за собой развитие депрессивных расстройств. В результате повышается активность симпатoadреналовой, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем организма [21]. Нарушается углеводный, белковый, липидный обмен, гемостаз и развивается эндотелиальная дисфункция [21, 145].

К настоящему времени накоплены многочисленные данные о значительном влиянии психосоциальных факторов на развитие и исходы ИМ, доказана связь психического статуса больных после острого ИМ с долговременным прогнозом [33]. Вместе с тем, если для мужчин значимость психосоциальных факторов рассматривается как определенная, то в отношении женщин этого нельзя сказать однозначно в связи с малым числом исследований в женской популяции [26].

В ряде исследований обсуждаются взаимосвязи между депрессией и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [145]. Есть данные об отрицательном влиянии депрессии на течение острого ИМ. Однако пока не совсем понятен механизм такого влияния. Предполагается, что большое значение оказывают как патофизиологические реакции, так и поведенческие факторы, которые приводят к низкой приверженности пациентов к лечению [24].

Показано, что при депрессии вследствие избыточной гиперактивации симпатико-адреналовой системы, может развиваться коронарная недостаточность и АГ. Возникает тяжелая обратимая систолическая дисфункция ЛЖ даже у пациентов без ИБС [24, 26].

Результаты таких клинико-эпидемиологических исследований, как КОМПАС (2002) и КООРДИНАТА (2004-2007) по изучению депрессивных расстройств в общесоматической практике показали, что чаще всего

депрессивные расстройства развиваются у пациентов с ХСН - в 61% случаев, со стенокардией – у 57%, после перенесенного ИМ – у 54%, и с АГ – в 52% случаев, причем у 20–25% обследованных депрессивные расстройства достигают значительной степени выраженности [33].

Установлены гендерные различия в депрессии при остром ИМ. У женщин с ИБС депрессия в 2-4 раза чаще возникает, чем у мужчин [33] и напрямую зависит от возраста. Показано, что с возрастом примерно в 1,4 раза на каждые 10 лет жизни повышается риск депрессии у женщин с ИБС [33].

Наличие даже скрытой депрессии у женщин после перенесенного ОКС ассоциировано с риском возникновения повторного ИМ и увеличением сердечно-сосудистой смертности в течение 5 лет в 1,9 раза (95% ДИ 1,02 – 3,6; $p = 0,02$) [117].

Таким образом, имеет принципиальное значение изучения качества жизни и уровня тревоги и депрессии у женщин с целью эффективной реабилитации в постинфарктном периоде.

1.3. Стратификация риска: роль ряда сывороточных биомаркеров в прогнозировании острых коронарных событий

Важнейшей современной стратегией ведения пациентов с ИБС является многофакторная кардиоваскулярная профилактика, направленная на одновременную коррекцию нескольких факторов риска [52, 80-81].

Одним из наиболее часто встречающихся факторов риска у пациентов с ИБС является атерогенная дислипидемия. Высокий уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), гипертриглицеридемия и гипоальфахолестеринемия являются независимыми предикторами развития ИБС, поэтому липидснижающая терапия сегодня рассматривается как один из важнейших аспектов ведения пациентов с ИБС [62, 98].

Однако у определенных категорий пациентов актуальной является проблема остаточного (резидуального) кардиоваскулярного риска даже на фоне приёма максимальных доз статинов [126]. Анализ результатов исследований с использованием этих препаратов в кардиоваскулярной профилактике свидетельствует о том, что снижение риска развития кардиоваскулярных событий при их применении составляет не более 40% [87].

Кроме того, всё больше обсуждается роль остаточного воспалительного риска у больных ИБС [41, 68].

Известно, что в основе атеросклероза как хронического воспалительного заболевания лежит сосудистое воспаление. Оно прослеживается на всех этапах атеросклероза и может способствовать развитию нестабильности атеросклеротической бляшки и атеротромбозу [78, 103]. Поэтому оценка активности сосудистого воспаления является важной составляющей для прогнозирования острых кардиоваскулярных событий [78, 115].

Активно ведется поиск новых факторов риска, которые могли бы иметь дополнительное предикторное значение. В частности изучаются сывороточные биомаркеры и их роль в развитии эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса, дестабилизации атеросклеротической бляшки [20,103].

Представляет интерес изучение таких биомаркеров крови как: миелопероксидаза (МПО), белок, ассоциированный с беременностью (PAPP-A) и растворимых молекул Fas-опосредованного апоптоза.

В доступной нам литературе, только небольшое количество исследований было посвящено изучению уровня вышеуказанных биомаркеров в постинфарктном периоде у женщин в различных возрастных группах [61, 85, 103, 132].

В последнее время внимание исследователей привлекает PAPP-A, белок, цинксодержащая матриксная металлопротеиназа [31]. Изучается его

уровни, как в раннем, так и в позднем постинфарктном периоде, однако однозначного понимания пока нет. Немногочисленные работы свидетельствуют о более высоком содержании данного белка непосредственно в нестабильных атеросклеротических бляшках [31, 132]. Предполагается, что PAPP-A может быть предиктором неблагоприятного прогноза больных ИБС [101].

Считается, что уровень PAPP-A повышается в тканях в результате их повреждения. Это приводит к активации инсулиноподобного фактора роста-1. Повышается чувствительность клеток к инсулину, происходит стимуляции неоангиогенеза, вазодилатация и осуществляется цитопротективное действие [101]. Даже преходящая ишемия в тканях может активировать данный механизм защиты, в силу чего, PAPP-A рассматривают в качестве возможного высокочувствительного биохимического маркера воспаления и повреждения у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [118-119, 163].

При аутопсии показано, что у внезапно умерших больных с ИБС было выявлено высокое содержание PAPP-A в повреждённых атеросклеротических бляшках. Кроме того, высокие уровни плазменного белка отмечены у больных с нестабильной стенокардией и ИМ [132].

При сравнении уровней PAPP-A в различных группах пациентов определено, что в здоровой группе уровни PAPP-A были ниже, чем у больных с нестабильной стенокардией, у которых наблюдалось повышение уровня данного биомаркера (3,8–10,4 мМЕ/л и до 22,5 мМЕ/л соответственно). В случае развития ИМ у пациентов, регистрировались ещё более высокие уровни PAPP-A, в среднем – 46,6 мМЕ/л [163].

Большинство работ доказывают роль Fas-опосредованного апоптоза в развитии ИБС как высокочувствительного процесса клеточной гибели [9, 88, 92-93].

Активация Fas-системы (семейство фактора некроза опухоли- α) происходит после взаимодействия специфических Fas-рецептора и Fas-

лиганда. В результате отсоединяются растворимые молекулы Fas-рецептора (sFas) и Fas-лиганда (sFasL) [10, 50, 56].

Выделяют два основных способа образования растворимых молекул апоптоза. Первый путь представляет собой протеолитический шеддинг (слущивание, сход), в ходе которого при участии внеклеточных матриксных протеиназ и внутриклеточных протеолитических ферментов происходит отщепление внеклеточной части мембранных белков с поверхности клеток. Вторым способом это альтернативный сплайсинг матриксной РНК, в результате чего, образовавшийся белок не способен «закрепиться» на мембране клетки и продуцируется во внеклеточное пространство. В зависимости от типа клетки и количества, поступающих в нее регуляторных сигналов, образуется та или иная растворимая молекула апоптоза [56, 64, 146].

Показано, что значение растворимых молекул апоптоза различно. sFasL является активатором апоптоза, а sFas обладает антиапоптотической активностью [94, 104].

Ряд работ демонстрируют наличие ассоциаций между Fas-опосредованным апоптозом и компонентами МС, более высокие уровни sFasL у больных с АГ [10, 38].

Предполагают, что при МС вследствие недостаточности Fas-опосредованного апоптоза формируется эндотелиальная дисфункция с персистирующим сосудистым воспалением, ослабевает противоопухолевая защита организма [10, 25].

В работах изучался Fas-опосредованный апоптоз в зависимости от формы ИБС. Показано, что на уровень sFasL влияет наличие ИМ в анамнезе и продолжительность постинфарктного периода [49]. Более низкие значения sFasL наблюдались в отдаленном постинфарктном периоде. Уровень sFasL через один год после ИМ не отличался от концентрации у пациентов при отсутствии ИМ в анамнезе, а также без признаков систолической СН [45, 49, 74].

Интересны и до конца не изучены данные в отношении МПО у больных ИБС [108-109].

Установлено, что повышенный системный уровень МПО (содержание МПО в нейтрофилах и в крови) ассоциирован с повышенным риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ИМ, внезапная смерть и других) у больных с ОКС [109, 131].

Прежде всего, это связано с проатерогенными механизмами МПО, такими как окисление ХС ЛПНП, функциональной инактивацией ХС ЛПВП, развитие эндотелиальной дисфункции вследствие снижения оксида азота, активация матриксной металлопротеиназы-7, повышение апоптоза сосудистых клеток, которые способствуют эрозированию и нестабильности атеросклеротических бляшек [109, 131].

В проспективном исследовании EPIC-Norfolk (Академический Медицинский Центр, Амстердам, Нидерланды) (2006-2011) проанализировали уровень МПО в сыворотке крови у практически здоровых людей, которых наблюдали на протяжении 8 лет. У 1138 участников исследования в течение этого времени развилась ИБС, у 2237 – нет (группа контроля). Группы были сопоставимы по полу, возрасту и времени включения в исследование. Как показали авторы, высокий уровень МПО (>728 пмоль/л) предсказывает увеличение риска развития ИБС и ассоциируется с лейкоцитозом, уровнем С-реактивного белка и нарушением липидного метаболизма. Это дает основание считать МПО независимым фактором риска при атеросклерозе и маркером воспаления у больных с ИБС [131].

Помимо этого, высокий уровень МПО в плазме крови считают плохим прогностическим признаком при остром ИМ. У 33 % больных с осложнённым течением острого ИМ определялся высокий уровень МПО и у 11 % – низкий. При наблюдении за больными на протяжении последующих 2 лет установили, что более высокий риск смерти и осложнений имел место у пациентов с высоким уровнем МПО [111, 131].

Таким образом, дальнейшие исследования отдалённых кардиоваскулярных событий с использованием сывороточных биомаркеров способствует повышению точности диагностики и проведению эффективной вторичной профилактики кардиоваскулярных событий.

1.4 Исходы инфаркта миокарда у молодых женщин, характер ремоделирования левого желудочка, развитие сердечной недостаточности в постинфарктном периоде

На сегодняшний день остаётся малоизученной проблема постинфарктного ремоделирования миокарда у женщин в возрасте до 55 лет. Под ремоделированием сердца понимают изменение структуры и функции миокарда вследствие повреждающего действия перегрузкой или гибели сердечной мышцы [5-6, 27].

При остром ИМ как динамичном процессе, ремоделирование сердца происходит от нескольких часов или суток с начала заболевания и продолжается в течение длительного времени. Выделяют раннее (до 72 ч) и позднее постинфарктное ремоделирование [24, 27-28].

Установлено, что при ИМ в ранние сроки в результате снижения сократимости миокарда для поддержания ударного объема и сердечного выброса происходит дилатация ЛЖ за счёт увеличения его конечно-диастолического объема и растяжения и истончения миокарда инфарктированного участка (экспансия инфаркта). При позднем постинфарктном ремоделировании миокарда дальнейшая дилатация ЛЖ осуществляется за счет структурных изменений интактного миокарда [23, 28-29, 143].

В литературе показано влияние различных факторов на выраженность процессов постинфарктного ремоделирования. Большое значение оказывают размер инфаркта, его локализация в передней стенке,

проходимость инфаркт-связанной коронарной артерии, наличие нарушений ритма сердца и проводимости, клапанной недостаточности [8, 23].

Согласно последним рекомендациям американского общества эхокардиографии (2015) [123] с учётом индексированной массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) и относительной толщины стенки (ОТС) ЛЖ выделяют четыре типа ремоделирования миокарда:

- 1) нормальная геометрия ЛЖ;
- 2) концентрическое ремоделирование (нормальная ИММЛЖ и увеличение ОТС ЛЖ);
- 3) концентрическая гипертрофия (увеличение ИММЛЖ и ОТС ЛЖ);
- 4) эксцентрическая гипертрофия (увеличение ИММЛЖ и нормальная ОТС ЛЖ).

Особое значение представляет раннее выявление адаптивного и дезадаптивного характера ремоделирования сердца [27, 43, 47]. В многочисленных исследованиях была продемонстрирована связь увеличения конечно-диастолического объёма (индекса) ЛЖ, его конечно-систолического объёма (индекса) и снижения фракции выброса, связанных с неблагоприятным постинфарктным ремоделированием, с возрастанием риска сердечной смерти, повторного острого ИМ, развития застойной сердечной недостаточности. Считается, что выявление дезадаптивного характера ремоделирования сердца в более ранние сроки и своевременная адекватная фармакологическая коррекция способствуют минимизации неблагоприятных исходов в отдаленном постинфарктном периоде [24, 50].

Продолжается изучение различных патофизиологических процессов, лежащих в основе ремоделирования миокарда, таких как [8, 23]:

- увеличение длины кардиомиоцитов;
- истончение стенки ЛЖ;
- экспансия инфаркта;
- воспаление и резорбция некротической ткани;
- формирование рубца;

- продолженная экспансия инфарктной зоны;
- дилатация и изменение формы ЛЖ;
- гипертрофия миоцитов;
- гибель кардиомиоцитов;
- клеточный некроз;
- апоптоз;
- избыточное накопление коллагена в интерстиции.

Все большее внимание в ремоделировании миокарда уделяется значению провоспалительных цитокинов и апоптозу, который возможно является основным механизмом развития СН [61].

Данные о роли апоптоза в постинфарктном ремоделировании ЛЖ и развитии постинфарктной СН не совсем однозначные [9, 12]. Считается, что активация апоптоза в периинфарктной зоне является ведущим механизмом затяжного течения процесса гибели кардиомиоцитов, экспансии ИМ и замедления репаративных процессов [9] и может увеличить вероятность разрыва миокарда, формирования аневризмы сердца [69]. Надо сказать, что постинфарктное ремоделирование миокарда во многом предопределяет исходы ИБС, что обуславливает актуальность изучения структурных и функциональных характеристик состояния миокарда.

На основании проведенного нами литературного обзора, следует подчеркнуть, что проблема ИБС в группе женщин в возрасте до 55 лет, которую рассматривают как прогностически неблагоприятную, остаётся мало изученной на сегодняшний день.

Одной из причин такой тенденции, возможно, является немногочисленность включенных в исследование молодых женщин. Большинство работ посвящено выявлению факторов сердечно-сосудистого риска и оценки клинического течения ИБС в данной группе женщин в сравнении с мужчинами соответствующего возраста и женщинами более старших возрастных групп.

Однако не до конца изучены механизмы влияния факторов риска на развитие и течение ИБС, а также механизмы ремоделирования сердца у молодых женщин с ИБС, особенно с сохраненной репродуктивной функцией.

Активно обсуждается роль сывороточных биомаркеров эндотелиальной дисфункции и апоптоза в развитии острых форм ИБС и прогнозирования повторных коронарных событий у пациентов, перенесших ИМ. Однако данные имеют противоречивый характер и единичные среди женщин в возрасте до 55 лет.

Таким образом, всё вышеизложенное диктует необходимость изучения ИБС у молодых женщин для проведения более рациональной профилактики ОКС, прогрессирования атеросклероза и СН.

ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на кафедре факультетской терапии Федерального Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Министерства здравоохранения Российской Федерации «Северный государственный медицинский университет», базой кафедры являются терапевтические отделения ГБУЗ Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич».

2.1 Объект и дизайн исследования

Тип исследования – аналитическое, одномоментное (поперечное).

В работу включены 89 женщин с ИБС, возраст которых на момент первого ИМ был ≤ 55 лет, из них – 43 женщины в госпитальный период острого ИМ, возраст $49,3 \pm 5,7$ года, и 46 – в разные сроки позднего постинфарктного периода: Me (Q25-Q75) – 2,5 (1; 6) лет. Возраст на момент включения в исследование – $53,7 \pm 5,7$ года.

Набор женщин в госпитальный период острого ИМ проводился в 2011 - 2013 гг. на базе 5-го терапевтического отделения ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич». Набор женщин позднего постинфарктного периода проводился с использованием базы данных городского кардиологического центра и поликлиник г. Северодвинска и г. Новодвинска в 2012 - 2014 гг.

Критерии включения в исследование для группы женщин с ИБС:

1. Возраст на момент первого, документированного и подтвержденного тропонином крови ИМ ≤ 55 лет.
2. Больная проживает в Архангельске, Новодвинске, Северодвинске.
3. Пациентка подписала информированное согласие на участие в исследовании.
4. Наличие в истории болезни информированного согласия на обработку персональных данных.

Критерии не включения для группы женщин с ИБС: 1. ИМ, связанный с проведением плановых процедур ЧКВ и АКШ. 2. Аутоиммунные и онкологические заболевания.

Критерии выбывания из исследования для женщин с ИБС:

1. Смерть пациента на любом этапе исследования. 2. Отказ от участия в исследовании на любом этапе.

Дизайн исследования для женщин в госпитальный период острого ИМ: оценивались факторы сердечно-сосудистого риска, частота ранней менопаузы, класс тяжести острой СН по Т. Killip, функциональное состояние почек, показатели транссторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ), данные КАГ, методы реперфузионной терапии (тромболизис; первичное ЧКВ со стентированием; фармако-инвазивный метод), а также осложнения госпитального периода острого ИМ.

Характеристика женщин, включённых в группу госпитального периода острого ИМ: 43 женщины, (возраст $49,3 \pm 5,7$ года), острый ИМ без подъёма сегмента ST был у 5 женщин и у 38 – с подъёмом сегмента ST. У 5 женщин до 55 лет на момент включения острый ИМ был повторным. Средний интервал времени от первого до повторного ИМ у них составил 2 года.

Дизайн исследования для женщин в позднем постинфарктном периоде:

1. Оценивались факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (n=46)
2. Анкетирование для оценки менструальной функции и репродуктивного анамнеза до развития первого ИМ (n=46)
3. Исследование однократно биомаркеров крови – МПО, sFas и sFasL, PAPP-A (n=31)
4. Исследование функционального состояния сердца (тип ремоделирования, систолическая и диастолическая функция) по данным ЭхоКГ (n=46)

5. Исследование качества жизни по анкете SF-36 (приложение 1) (n=45) и уровня тревожно-депрессивных расстройств по шкале HADS (приложение 2) (n=44).

Характеристика женщин, включенных в группу позднего постинфарктного периода (n=46) представлена в таблице 1, 2, 3.

Таблица 1. Характеристика женщин позднего постинфарктного периода (n=46)

Признак	Значение
Возраст, лет, M±SD	53,5±5,7
АГ, n (%)	51 (92,7)
СД, n (%)	9 (16,4)
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ² , M±SD	30,2±6,5
Окружность талии (ОТ), см, M±SD	96,6±17,7
Общий холестерин (ХС), ммоль/л, M±SD	4,77±1,10
Триглицериды, ммоль/л, M±SD	1,64±1,10
ХС ЛПНП, ммоль/л, M±SD	2,56±1,14
ХС ЛПВП ммоль/л, M±SD	1,32±0,43
Глюкоза, ммоль/л, M±SD	6,3±3,4
Компоненты метаболического синдрома, Me (Q25-Q75)	3 (2; 4)
Сывороточный креатинин, мкмоль/л, M±SD	90,0±101,3
СКФ (СКД-ЕPI), мл/мин/1,73м ² , M±SD	75,4±24,2
Расчётная СКФ (pСКФ) > 60 мл/мин/1,73м ² , n (%)	42 (91,3%)
ХБП, 3 стадия, n (%)	3 (6,5%)
ХБП, 5 стадия, n (%)	1 (2,2%)

Таблица 2. Терапия, согласно рекомендациям, которую получали женщины в позднем постинфарктном периоде (n=46)

Препараты	n (%)
Бета-блокаторы	40 (87,0%)
Ингибиторы АПФ или БРА	38 (82,6%)
АСК или двойная антитромбоцитарная терапия	44 (95,6%)
Статины	42 (91,3%)
Антагонисты кальция	30 (65,2%)
Диуретики	25 (54,3%)

Таблица 3. Эффективность липидснижающей терапии у женщин с постинфарктным кардиосклерозом (n=46)

Показатель	достигнут/не достигнут	n (%)
Целевой общий ХС*, ммоль/л	достигнут	14 (30,4%)
	не достигнут	32 (69,6%)
Целевой ХС ЛПНП**, ммоль/л	достигнут	4 (8,7%)
	не достигнут	42 (91,3%)

*целевой общий ХС <4 ммоль/л

**целевой ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л

В соответствии с современными представлениями о стратификации сердечно-сосудистого риска у молодых женщин, помимо изучения классических факторов риска представляет интерес изучение менструальной функции и репродуктивного анамнеза (таблица 4, 5).

Таблица 4. Характеристика менструальной функции и репродуктивного анамнеза у женщин постинфарктного периода (n=46)

Признак	Значение
Возраст начала менархе, лет, M±SD	13,1±1,4
Продолжительность менструального цикла, дни, M±SD	27,5±2,4
Количество беременностей, Me (Q25-Q75)	4 (3; 5)
Количество родов, Me (Q25-Q75)	2 (1; 3)
Указание на гестоз* в период беременности, n (%)	14 (39,1%)
Сохранённый менструальный цикл, n (%)	3 (6,5%)
Число женщин в пременопаузе, n (%)	6 (13%)
Число женщин в менопаузе, n (%)	3 (6,5%)
Число женщин в постменопаузе, n (%)	34 (73,9%)
Возраст наступления менопаузы, лет, M±SD	48,3±4,0
Заместительная гормональная терапия, n (%)	10 (27,1%)
Преждевременная менопауза (до 40 лет), n (%)	2 (4,3%)
Ранняя менопауза (40-45 лет), n (%)	7 (15,2%)
Постменопаузальный индекс Куппермана, количество баллов, M±SD	11,0±5,4

*Гестоз поздний (артериальная гипертония, отёки, протеинурия, преэклампсия)

Таблица 5. Степень тяжести климактерического синдрома (по Е.М. Вихляевой, 1997) у женщин в позднем постинфарктном периоде (n=46)

Степень тяжести	Число женщин	%
Легкая степень (до 10 баллов)	20	43,5
Средняя степень (10-20 баллов)	20	43,5
Тяжелая степень (более 20 баллов)	3	6,5
Менструальная функция сохранена	3	6,5
Всего	46	100

Исследование биомаркеров, качества жизни, характера и частоты ремоделирования миокарда также проведено на группе практически здоровых женщин (добровольцев) молодого возраста (группа без ИБС). Методом случайной выборки включена 71 здоровая женщина молодого возраста за 2013-2014гг. на базе городского эндокринологического центра ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич».

Критерии включения в исследование для группы здоровых женщин:

1. Возраст на момент исследования ≤ 55 лет. 2. Отсутствие клинических признаков ИБС и симптомного атеросклероза. 3. Добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения для группы здоровых женщин: 1. Возраст на момент включения в исследование старше 55 лет. 2. Беременность. 3. Тяжёлые органические пороки сердца. 4. Аутоиммунные и онкологические заболевания. 5. Алкогольная болезнь.

У добровольцев группы здоровых женщин определяли:

1. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (n=53)
2. Анкетирование для оценки менструальной функции и репродуктивного анамнеза (n=49)
3. Исследование однократно биомаркеров крови – МПО, sFas и sFasL, PAPP-A (n=46)
4. Исследование функционального состояния сердца (тип ремоделирования, систолическая и диастолическая функция) по данным ЭхоКГ (n=25)
5. Исследование качества жизни по анкете SF-36 (n=53) (приложение 1) и уровня тревожно-депрессивных расстройств по шкале HADS (n=26) (приложение 2)

Для оценки влияния возраста на уровни биомаркеров и изучения взаимосвязей классических факторов риска с биомаркерами сформирована группа женщин, в которую вошли 31 женщина (случайная выборка из

группы постинфарктного кардиосклероза) и 46 женщин без клинических признаков ИБС и симптомного атеросклероза.

Распределение всех женщин (с ИБС и без ИБС), у которых исследованы биомаркеры ($n=77$), по возрасту: 20-29 лет – 18 женщин (23,4%); 30-39 лет – 16 женщин (20,8%); 40-49 лет – 17 женщин (22,1%); 50-59 лет – 26 (33,7%).

В работе дополнительно оценивались относительная частота выполнения КАГ у молодых женщин до 55 лет с ИБС и характер поражения коронарного русла у них. В анализ включены протоколы 441 КАГ и ЧКВ, выполненных в 2008 г. в МУЗ «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич» г. Архангельска (сплошная выборка) и протоколы 40 женщин в возрасте до 55 лет с ИБС, (средний возраст $48,7 \pm 5,1$ года), которым выполнена КАГ в 2012 г.

2.2 Методы обследования.

2.2.1 Общеклинические методы

Сбор анамнеза, включая репродуктивный, оценка менструальной функции по специально разработанной анкете, определение сопутствующей патологии, наследственности у родственников первой линии родства.

Физикальное обследование.

Измерялся рост с точностью до 0,5 см, вес женщин с точностью до 0,1 кг без верхней одежды и обуви. Рассчитывался ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$, по формуле Кетле: $\text{вес, кг}/\text{рост, м}^2$; измерялась ОТ с точностью до 0,5 см.

Общеклиническое обследование.

Биохимическое исследование крови проводилось в Центральной научно-исследовательской лаборатории СГМУ на анализаторе «Cobas Integra 400» фирмы F. Hoffman – La Roche Ltd. (Швейцария). Определяли общий ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, триглицериды, глюкозу крови натощак (период воздержания от приёма пищи не менее 14 часов). Число

компонентов МС оценивалось согласно определению Международной Федерации Диабета (IDF) [163].

Уровень креатинина определялся методом кинетической реакции Яффе в буфере без депротеинизации в сыворотке венозной крови в состоянии натощак. Исследование проводилось на автоматическом анализаторе «Cobas Integra» производства компании «Roche» (таблица 6) в лаборатории ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница имени Е.Е. Волосевич».

Таблица 6. Интерпретация результатов исследования креатинина сыворотки крови у женщин

Показатель в сыворотке крови	Желательные уровни	Пограничные уровни	Аномальные уровни
Креатинин, мкмоль/л	44 – 80	50 – 90	>90

Для определения СКФ использована формула СКД-ЕРІ: $\text{pСКФ (у женщин)} = 144 \times \min(\text{стандартизованный сыв. креатинин}/0,7, 1)^{-0,329} \times \max(\text{стандартизованный сыв. креатинин}/0,7, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Возраст}} \times 1,018$

Единицы измерения для pСКФ – мл/мин/1,73м², для сывороточного креатинина – мг/дл, для возраста – годы.

2.2.2. Специальные методы исследования

Определение биомаркеров sFas, sFasL, МПО, PAPP-A проводилось в сыворотке венозной крови в состоянии натощак при помощи тест-систем для количественного определения. Исследование сывороток крови проводилось в иммунологической лаборатории Центральной научно-исследовательской лаборатории СГМУ.

Забиралась венозная кровь по стандартной методике строго натощак после ночного сна, затем подвергалась центрифугированию со скоростью 3000 оборотов в минуту в течение 5 минут. Полученная сыворотка хранилась при температуре -23⁰С. В свежемороженой сыворотке

методом иммуноферментного анализа на микропланшетном ридере «Anthos Labtec Instruments 2020» определялись количественные уровни биомаркеров апоптоза – растворимые молекулы Fas-рецептора и Fas-лиганда (sFasL и sApo-1/Fas, ELISA, Bender Med System, GmbH, Австрия), МПО (Human MPO, ELISA, Bender Med System, GmbH, Австрия), PAPP-A (PAPP-A, ELISA, DRG Instruments, GmbH, Германия).

Тесты для количественного определения биомаркеров основаны на методе трехфазового иммуноферментного анализа. Микропланшет покрывается моноклональными антителами к определяемому сывороточному маркеру. В ходе реакции в лунки планшета добавляются стандарты, контроли и неизвестные образцы. При первой инкубации антигены соответствующего биомаркера (sFas, sFasL, МПО, PAPP-A) связываются с иммобилизованными в лунках антителами одним сайтом связывания. После промывки добавляются вторые биотинилированные моноклональные антитела против соответствующего биомаркера. При второй инкубации эти антитела связываются с иммобилизованными антигенами, захваченным во время первой инкубации. После удаления избытка вторых антител добавляется стрептавидин-пероксидаза, которая связывается с биотинилированными антителами с формированием сэндвич-комплекса из 4-х реагентов. После третьей инкубации и промывки удаляется не связавшийся фермент, после чего добавляется субстратный раствор, который взаимодействует с ферментом с образованием цветного комплекса. Интенсивность окраски раствора прямо пропорциональна концентрации (sFas, sFasL) присутствующего в образце.

Результаты сывороточных уровней в каждом биологическом образце представлены для sFas – в пг/мл, диапазон измерения: 13,2-1000 пг/мл.
Чувствительность: 13,2 пг/мл;

для sFasL – в пг/мл, диапазон измерения: 0,01-10,0 нг/мл.
Чувствительность: 0,01 нг/мл;

для МПО – в пг/мл, диапазон измерения: 0,4-100 нг/мл.

Чувствительность: 0,4 нг/мл;

для PAPP-A – в мкг/мл, ММЕ/мл (милли-международная единица на миллилитр).

2.2.3 Дополнительные методы исследования.

Качество жизни оценивалось по опроснику SF-36. Результаты оценивали в баллах от 0 до 100 по восьми шкалам. Чем больше получено количество баллов по опроснику, тем более высоким считался уровень качества жизни. Шкалы сгруппированы в два показателя: 1-й – физический компонент здоровья (ФЗ), включающий физическое (PF) и ролевое (RP) функционирование, обусловленные физическим состоянием, интенсивность боли (BP) и общее состояние здоровья (GH); 2-й – психический компонент здоровья (ПЗ), представленный психическим здоровьем (MH), ролевым эмоциональным функционированием (RE), социальным функционированием (SF) и жизненной активностью (VT).

Для выявления у женщин тревоги и депрессии использовали госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS), которая позволяет определить и разделить субклинический и клинически выраженный уровень тревоги и депрессии. Подсчитывали общее количество баллов. За норму принимали 7 баллов и менее. При 8–10 баллах определяли субклинический уровень тревоги/депрессии. Клинически выраженный уровень тревоги/депрессии считался при 11 баллах и выше.

2.2.4 Инструментальное исследование.

Метод полипозиционной КАГ проводился в отделении ангиорентгенхирургии на ангиоскопическом комплексе Phillips Allura Xper FD 20.

Трансторакальная ЭхоКГ выполнялась по стандартным методикам в одно-, двух- и четырехкамерном режимах на аппарате GE Vivid I GE

(Израиль, 2007). Использован кардиологический датчик (частота 1,7 – 3,4 МГц). Применялись импульсный и непрерывно-волновой доплеровский режимы. Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) оценивалась по Teichholz (таблица 7).

Таблица 7. Нормативы оценки показателей ЭхоКГ у женщин [123]

Показатель ЭхоКГ	Референсный интервал для женщин
КДР ЛП, см	1,9-4,0
ПЖ, см	0,9-2,6
КДР ЛЖ, см	3,78-5,22
КСР ЛЖ, см	2,16-3,48
КДО, мл	46-106
КСО, мл	14-42
Толщина МЖП, см	0,6 – 0,9
ТЗС ЛЖ, см	0,6 – 0,9
ФВ ЛЖ, %	54-74
ИММЛЖ, г/м ²	43 - 95
ОТС ЛЖ, см	0,22 - 0,42

В зависимости от значений ОТС ЛЖ, величины ИММЛЖ, в соответствии с рекомендациями количественной оценки структуры и функции камер сердца 2015г. [123] определяли следующие типы геометрии ЛЖ у женщин (рисунок 1).

Индекс ОТС	>0,42	КОНЦЕНТРИЧЕСКОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ	КОНЦЕНТРИЧЕСКАЯ ГИПЕРТРОФИЯ
	≤0,42	НОРМАЛЬНАЯ ГЕОМЕТРИЯ	ЭКСЦЕНТРИЧЕСКАЯ ГИПЕРТРОФИЯ
		≤95	>95
		ИММЛЖ (г/м ²)	

Рисунок 1. Индекс ОТС ЛЖ при различных типах ремоделирования ЛЖ у женщин. Пациенты с нормальной массой ЛЖ могут иметь либо концентрическое ремоделирование (нормальная масса ЛЖ с увеличенной $ОТС > 0,42$) или нормальную геометрию ($ОТС \leq 0,42$ и нормальная масса ЛЖ). Пациенты с увеличенной массой ЛЖ могут иметь либо концентрическую ($ОТС > 0,42$) или эксцентрическую ($ОТС \leq 0,42$) гипертрофию. При этом измерение массы ЛЖ основано на линейных измерениях [123].

Оценка диастолической функции ЛЖ проводилась на основании следующих параметров: максимальная скорость раннего пика E, см/сек; максимальная скорость предсердной систолы A, см/сек; соотношение E/A; IVRT, время изоволюметрического расслабления ЛЖ; DT, время замедления раннего диастолического наполнения, представляет собой

временной интервал от момента достижения максимума скорости пика E до момента пересечения нисходящего участка волны E с нулевым уровнем.

Диастолическая дисфункция: $IVRT > 100$ мсек и/или $E/A < 1,0$ и $DT > 220$ мсек для женщин младше 50 лет и $IVRT > 105$ мсек и/или $E/A < 0,5$ и $DT > 280$ мсек для женщин 50 лет и старше.

2.2.5 Методы математической обработки результатов исследования

Математический анализ полученных данных выполнен с использованием пакета программ медицинской статистики SPSS, версия 17.0. Вариационные ряды обследовались на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова-Смирнова и теста Шапиро-Уилка. Количественные переменные представлены как $M \pm SD$ в случае нормального распределения и Me (25, 75 перцентиле) при иных распределениях. При сравнении средних значений двух независимых групп использован двусторонний t-критерий Стьюдента при нормальном распределении, при других распределениях непараметрический критерий Манна-Уитни. Дихотомические переменные сравнивались при помощи критерия χ^2 . При множественном сравнении был использован однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с применением PostHoc парных сравнений с поправкой Бонферрони при равной дисперсии для нормально распределенных данных и Даннета - при неравной дисперсии, оценивался линейный тренд. Используются корреляционный анализ с определением коэффициентов линейной корреляции Пирсона и ранговой Спирмена. В случае номинальных и порядковых переменных для вычисления зависимостей между ними использован кросстабуляционный анализ, статистическую значимость определяли критерием χ^2 , силу связи – критериями Крамера или Фи. Применялись однофакторный и множественный линейный и логистический регрессионный анализ, ROC – кривые для определения чувствительности и специфичности предикторов. Статистическая значимость устанавливалась при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ (РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

3.1 Течение госпитального периода острого инфаркта миокарда у женщин до 55 лет

Проведена оценка течения госпитального периода острого ИМ у женщин в возрасте до 55 лет и были выявлены предикторы повторного ИМ. Включены 43 женщины (средний возраст $49,3 \pm 5,7$ года), которые перенесли ИМ до 55 лет. У 5 женщин до 55 лет, которые включены в анализ госпитального периода, острый ИМ был повторным. Средний интервал времени от первого до повторного ИМ составил 2 года.

Острый ИМ без подъема сегмента ST был у 5 женщин и у 38 – с подъемом сегмента ST.

Оценивались факторы сердечно-сосудистого риска, частота ранней менопаузы, данные КАГ, методы реперфузии, лабораторные данные и показатели ЭхоКГ, осложнения госпитального периода.

Частота встречаемости АГ составила – 35 (81,4%), СД – 5 (11,6%), дислипидемий 43 (100%), ожирения 22 (51,2%), курения 19 (44,2%). Ранняя менопауза выявлена у 15 женщин (34,9%), нет сведений у 18 женщин (41,9%).

При поступлении 3-4 класс тяжести острой СН по Killip был у 12,1% женщин с острым ИМ. В госпитальный период умерла одна пациентка с повторным ИМ (2,3%). Выявлено значимое поражение коронарных артерий у 42 женщин (97,7%), у 41 – при КАГ и у одной больной – при аутопсии. Оклюзия 1-й коронарной артерии выявлена у 15 больных (34,9%) и у одной (2,3%) – 2 окклюзии. У 5 женщин (11,6%) выявлено поражение 3-х коронарных артерий.

Из 38 женщин с диагнозом «ОКС с подъемом сегмента ST» реперфузионная терапия проведена 27 пациенткам (71,1%): первичное ЧКВ

– 19 (50%), тромболизис (ТЛ) только – одной (2,6%), фармако-инвазивная тактика (ТЛ+ЧКВ) – 7 (18,4%).

Осложнения наблюдались у 16 женщин (42,1%) из 38 (таблица 8). Выявлена связь осложнений с фактом выполнения или отсутствия реперфузионной терапии, значимость Монте-Карло (1-сторонняя) $p=0,022$ (99% ДИ 0,018 – 0,026). Так, неосложнённое течение ИМ чаще встретилось у женщин, которым была проведена первичная ЧКВ, у 14 (73,7%) из 19, а тяжёлые осложнения чаще наблюдались у пациенток без реперфузии, у 7 (63,6%) из 11 женщин.

Таблица 8. Характер и частота осложнений ИМ с подъёмом ST у женщин в возрасте ≤ 55 лет в госпитальный период

Вид осложнения	Число больных	%
Отсутствие осложнений	22	57,9
Острая сердечная недостаточность	5	13,2
Ранняя постинфарктная стенокардия	4	10,5
Острая остановка кровообращения	1	2,6
Нарушения ритма и проводимости	2	5,3
Острая аневризма сердца	1	2,6
Смерть	1	2,6
Другие осложнения	2	5,3
Всего	38	100

При выписке ФК СН 2 по NYHA был у 21 (50%) больной, ФК 3 – у 6 (14,3%), ФК 4 – у 2 (4,8%). ФВ ЛЖ $< 50\%$ была у 8 женщин (19%).

Выявлены различия у пациенток с первичным и повторным ИМ. Так, ИМТ был выше при повторном ИМ $34,6 \pm 6,9$ кг/м² против $28,4 \pm 5,1$ кг/м² у

женщин с первичным ИМ, ($p=0,027$), у них чаще выявлялась гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), $p=0,005$.

Методом логистической регрессии ($\text{Exp}(B)$ 1,2; 95% ДИ 1,0-1,4) выявлен фактор риска для развития повторного ИМ – ИМТ (рисунок 2). Площадь под ROC-кривой (AUC) ИМТ составила для повторных ИМ 0,808 (95% ДИ 0,630 - 0,987), $p=0,033$. Точка разделения – 30,6 кг/м². Чувствительность 80%, специфичность 79,2%.

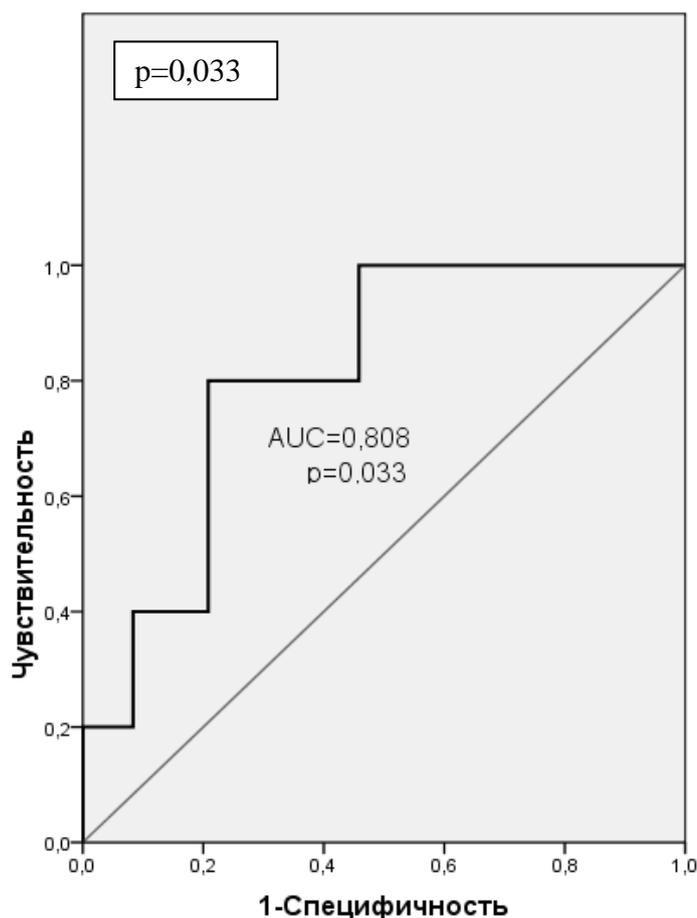


Рисунок 2. ROC-кривая для прогнозирования повторного ИМ у женщин в возрасте до 55 лет по ИМТ.

Частота ГЛЖ (тест Фишера, $p=0,009$) и СД ($\chi^2=4,432$, значимость Монте-Карло, $p=0,035$) оказались достоверно выше у пациенток с повторным ИМ.

Выявлена зависимость повторного ИМ от наличия ГЛЖ (рисунок 3), Cramer's V – 0,427; p=0,005.

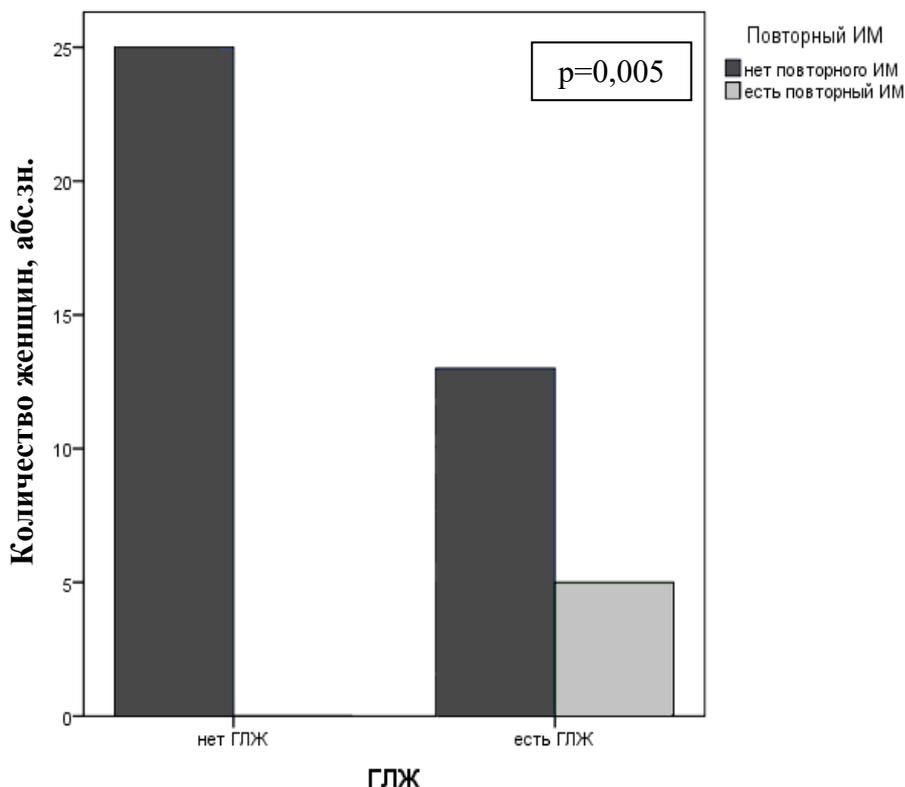


Рисунок 3. Зависимость повторного ИМ от ГЛЖ (Cramer's V – 0,427; p=0,005).

Таким образом, у женщин в возрасте до 55 лет с ИМ выявлена высокая частота дислипидемий, ожирения, курения, ранней менопаузы. Осложнённое течение госпитального периода ИМ наблюдалось у 42% пациенток. Сниженная систолическая функция ЛЖ (ФВ ЛЖ <50%) в госпитальный период острого ИМ отмечена у 19% женщин, сердечная недостаточность ФК 2-4 – у 69%. Факторами риска повторного ИМ оказались ИМТ>30,6 кг/м², ГЛЖ и СД.

3.2 Кардиоренальные взаимосвязи у женщин в возрасте до 55 лет с инфарктом миокарда в госпитальный период

Мы попытались выявить кардиоренальные взаимосвязи у женщин в возрасте до 55 лет в госпитальном периоде ИМ.

Анализ выполнен на той же группе из 43 женщин, средний возраст $49,3 \pm 5,7$ года, у которых ИМ развился до 55 лет. У 5 женщин ИМ был повторным. Оценивались факторы риска, липидный спектр, частота ранней менопаузы, данные КАГ, методы реперфузии, ФК СН по NYHA, показатели ЭхоКГ, сывороточный креатинин (сКр), СКФ по формуле СКД-ЕРІ. Данные представлены как среднее $M \pm SD$.

Распределение женщин по ФК СН: ФК 1 был у 13 (30,2%), ФК 2 – у 21 (48,8%) больной, ФК 3 – у 6 (14,0%), ФК 4 – у 2 (4,7%), умерла одна пациентка (2,3%). ФВ ЛЖ составила $58,1 \pm 8,2\%$, ФВ ЛЖ $<50\%$ отмечена у 8 женщин (19%), ГЛЖ и диастолическая дисфункция – у 18 (41,9%).

Среднее значение сКр было $69,6 \pm 20,3$ мкмоль/л, рСКФ – $88,3 \pm 24,8$ мл/мин/1,73 м². Число больных с рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² – 3 (7,1%) и у одной женщины с хронической болезнью почек (ХБП) 5 стадии и зависимостью от диализа сКр был 760 мкмоль/л, а рСКФ – 5 мл/мин/1,73 м².

Выявлена взаимосвязь между ФК СН и рСКФ ($\rho_{sp.} = -0,562$; $p < 0,001$), а также сКр ($\rho_{sp.} = 0,450$; $p = 0,004$). рСКФ была ниже у пациенток с увеличенным размером левого предсердия ($72,9 \pm 30,4$ против $91,9 \pm 22,3$ мл/мин/1,73 м², $p = 0,047$). Кроме того, выявлена корреляция между сКр и ХС ЛПНП ($\rho_{sp.} = 0,321$; $p = 0,049$) и между ФК СН и общим ХС ($\rho_{sp.} = 0,319$; $p = 0,039$).

Функция почек была хуже у женщин с нарушенной толерантностью к глюкозе и СД по сравнению с пациентками с нормальным углеводным обменом (рСКФ $77,4 \pm 21,5$ против $92,6 \pm 25,3$ мл/мин/1,73 м², $p = 0,037$; сКр $81,7 \pm 27,0$ против $64,8 \pm 15,6$ мкмоль/л, $p = 0,035$). Не обнаружено различий в уровне рСКФ у женщин с первичным и повторным ИМ. Выявлены корреляционные взаимосвязи ФК СН и рСКФ с возрастом женщин ($\rho_{sp.} = 0,497$; $p = 0,001$ и $\rho_{sp.} = -0,501$; $p = 0,001$, соответственно) и регрессионная зависимость рСКФ от возраста ($R^2 = 0,239$; $\beta = -0,488$, $p = 0,001$).

Из 38 женщин с диагнозом «ОКС с подъёмом сегмента ST» реперфузионная терапия проведена 27 пациенткам (71,1%): первичное ЧКВ

– 19 (50%), тромболизис (ТЛ) – 1 (2,6%), фармако-инвазивная тактика (ТЛ+ЧКВ) – 7 (18,4%). Оказалось, что, сКр был выше, а рСКФ была ниже у пациенток, которым не проводилась реперфузия в сравнении с теми, кому выполнено ЧКВ (сКр $85,7 \pm 26,9$ против $62,3 \pm 13$ мкмоль/л, $p=0,001$; рСКФ $73,6 \pm 22,7$ против $94,9 \pm 24,2$ мл/мин/1,73м², $p=0,017$) (рисунок 4) и при осложнённом течении ИМ ($p=0,003$ для различия по сКр).

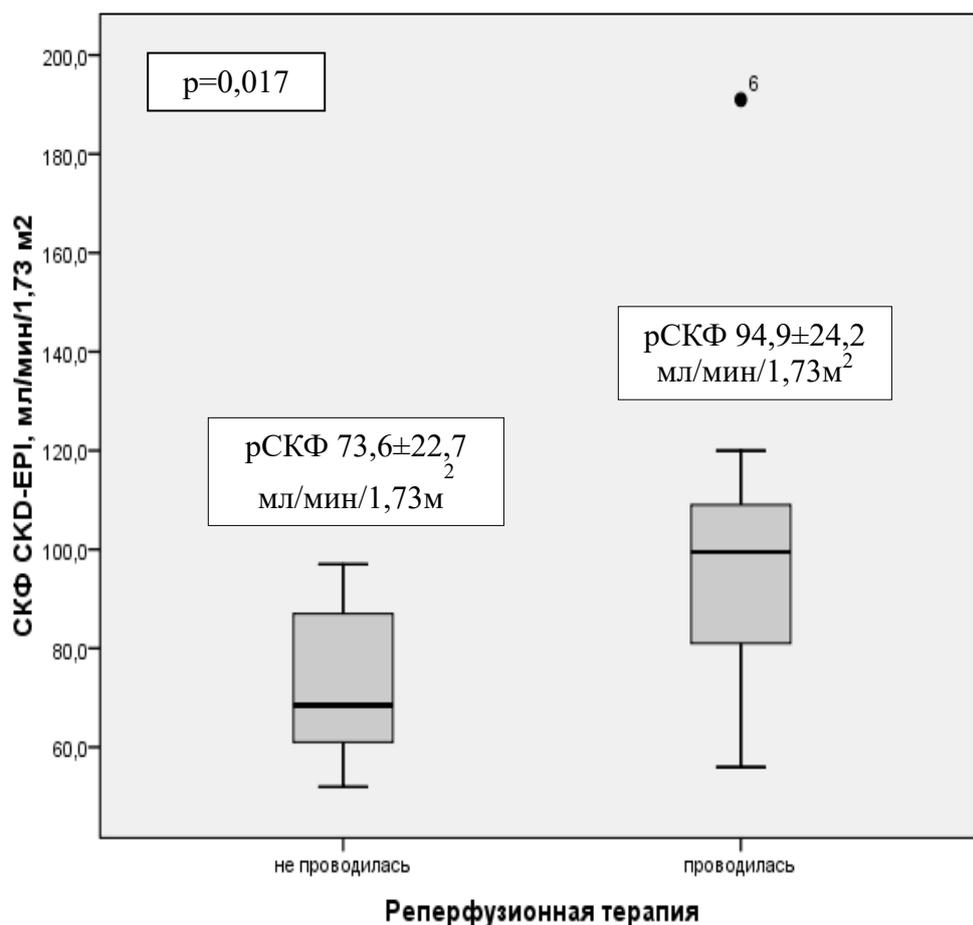


Рисунок 4. Различие в рСКФ у женщин до 55 лет в случае проведения реперфузии и при отсутствии реперфузии в госпитальный период ИМ.

В однофакторной регрессионной модели было показано, что переменная отсутствие/выполнение реперфузионной терапии является значимым предиктором рСКФ. При коррекции модели на возраст, выполнение/отсутствие реперфузионной терапии остается значимым предиктором рСКФ (таблица 9).

Таблица 9. Прогностическая модель для оценки рСКФ у женщин с «ОКС с подъемом сегмента ST»

	B	SE B	β	p
Constant	175,483	32,908	5,333	<0,001
Возраст, лет	-1,956	0,633	-3,088	0,004
Реперфузионная терапия	19,948	8,097	2,464	0,019

$F=10,253$, $p < 0,0001$, $R^2=0,613$, скорректированный $R^2=0,376$

Таким образом, нами были изучены кардиоренальные взаимосвязи у женщин в возрасте до 55 лет с ИМ. Показано, что функция почек у женщин в госпитальный период ИМ зависит от возраста и тактики лечения (проведения реперфузионной терапии). Кроме того, наличие нарушений углеводного обмена ухудшает функциональное состояние почек у женщин с ИМ в возрасте до 55 лет.

3.3 Анализ коронароангиограмм и чрескожных интервенционных вмешательств у женщин до 55 лет

Проведена оценка относительной частоты выполнения КАГ у женщин до 55 лет, характера поражения коронарного русла и соотношение плановых и срочных ЧКВ.

В анализ включены протоколы 441 КАГ и ЧКВ, выполненных в 2008 г. в ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич» г. Архангельска (сплошная выборка) и 40 женщин, возраст $48,7 \pm 5,1$ лет, которым выполнена КАГ в 2012 г.

Общее количество КАГ и интервенционных коронарных вмешательств за 2008 г. составило 441 исследование, из них 110 (24,9%) процедур было выполнено у женщин и 331 (75,1%) – у мужчин (рисунок 5).

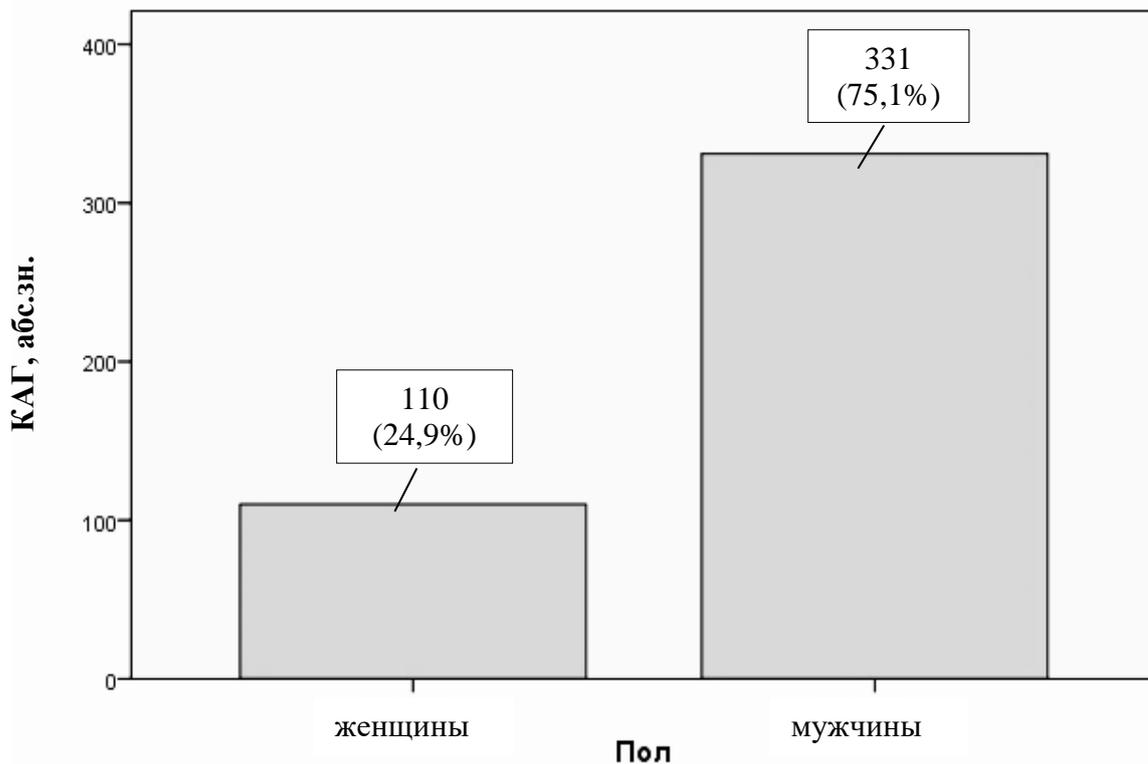


Рисунок 5. Частота выполнения КАГ у мужчин и женщин при сплошной выборке за год (2008 г).

Средний возраст женщин составил $63,5 \pm 10,5$ лет и превышал средний возраст мужчин ($55,6 \pm 8,3$ лет) на 7,9 лет (95% ДИ: 5,7-10,1; $p < 0,001$).

При анализе распределения женщин по возрасту из 110 пациенток 25 (22,7%) были в возрасте ≤ 55 лет, самой молодой из них было 38 лет, до 50 лет оказалось 5 женщин, что составило 4,5% от общего числа обследованных женщин. Для сравнения мужчин было в 3 раза больше, чем женщин, 172 пациента имели возраст ≤ 55 лет, что составило 52,0%. Частота выполнения КАГ у женщин в возрасте до 55 лет к числу всех исследований в течение года составила 5,7%.

Плановые ЧКВ среди общего количества эндоваскулярных процедур на коронарных артериях составили 167 (37,9%), соответственно 274 (62,1%) ЧКВ были выполнены по срочным показаниям.

Представляет интерес вид ЧКВ у молодых женщин в сравнении с пожилыми женщинами. Из 25 молодых женщин примерно поровну распределились плановые 13 (52%) и срочные ЧКВ – 12 (48%), тогда как у пожилых женщин преобладали срочные ЧКВ – 67 (78,8%). Различие достоверно ($\chi^2=9,07$; $p=0,003$). В целом, женщинам коронарные вмешательства по срочным показаниям выполнялась в большем проценте случаев чем мужчинам, 71,8% против 58,9% ($\chi^2=5,85$; $p=0,016$).

Из 40 женщин, которым КАГ была выполнена в 2012 г., срочных было 11 (27,5%) случаев и 29 (72,5%) – плановых процедур.

Несмотря на молодой возраст, 18 женщин (45%) перенесли ИМ. Неизмененные коронарные артерии при КАГ, т.е., без обструктивных поражений, были у 13 женщин (32,5%), из них одна перенесла ИМ 2 типа вследствие коронарного вазоспазма. Значимого поражения ствола левой коронарной артерии выявлено не было. У 4 женщин (10%) выявлен миокардиальный мостик в передней нисходящей артерии. Поражение передней нисходящей артерии имелось у 19 пациенток (47,5%), с такой же частотой наблюдалось поражение правой коронарной артерии и у 16 женщин (40%) – поражение огибающей коронарной артерии и ветви тупого края. Всего выявлено 47 стенозов, из них 16 (34%) – 75-99% и 10 окклюзий. Поражение трёх коронарных артерий со значимыми стенозами имело место у 6 молодых женщин (15%).

Таким образом, частота выполнения КАГ у женщин до 55 лет от числа всех исследований составила 5,7%, от числа исследований, выполненных женщинам – 22,7%. В этой возрастной группе одинаково часто выполнялись как плановые, так и срочные ЧКВ. У 32,5% женщин не было обструктивного поражения коронарного русла при анализе КАГ, тяжёлое поражение трёх коронарных артерий имело место у 15% молодых пациенток. Из 57 выявленных поражений коронарных артерий было 10 случаев окклюзий и 16 – стенозов более 75%.

3.4.1 Уровни миелопероксидазы, белка, ассоциированного с беременностью и растворимых маркеров Fas - опосредованного апоптоза у женщин до 55 лет с перенесенным инфарктом миокарда и их взаимосвязи с классическими факторами риска

Представляет интерес определение значимости маркеров сосудистого воспаления у молодых женщин, имеющих худший прогноз после перенесенного инфаркта миокарда по сравнению с мужчинами по данным литературы.

Оценка влияния возраста на уровни биомаркеров и изучение взаимосвязей классических факторов риска с биомаркерами проведено на группе женщин, в которую вошли 31 женщина (случайная выборка из группы постинфарктного кардиосклероза) и 46 женщин без клинических признаков ИБС и симптомного атеросклероза.

Суммарный 10-летний риск возникновения смерти от сердечно-сосудистых заболеваний по SCORE для молодых женщин без ИБС (n=46) представлен в таблице 10.

Таблица 10. Группа риска по SCORE у женщин до 55 лет без ИБС (10-летний риск возникновения смерти от сердечно – сосудистых заболеваний)

Показатель, n (%)	
Низкий риск (менее 1%), n (%)	40 (87%)
Промежуточный риск (>1%<5%), n (%)	6 (13%)
Всего, n (%)	46 (100%)

Группы женщин с ИБС и без ИБС значительно различались по возрасту (таблица 11), поэтому при проведении регрессионного анализа проводилась корректировка на возраст.

Таблица 11. Характеристика исследуемых женщин с ИБС и без ИБС, у которых определены сывороточные биомаркеры

Признак	Женщины с ИБС, n=31	Женщины без ИБС, n=46	p
АГ, n (%)	26 (83,9%)	5 (10,9%)	<0,001
СД, n (%)	5 (18,3%)	0 (0%)	0,007
Курение, n (%)	13 (41,9%)	5 (10,9%)	<0,001
ИМТ, кг/м ² (M±SD)	27,8±5,9	23,9±4,6	0,003
ОТ, см (M±SD)	88,8±15,6	75,3±12,0	<0,001
Глюкоза, ммоль/л (M±SD)	5,8±1,6	4,9±0,6	0,005
ХС, ммоль/л (M±SD)	5,0±1,6	5,0±1,5	0,842
ХС ЛПВП, ммоль/л (M±SD)	1,36±0,40	1,54±0,48	0,240
Триглицериды, ммоль/л (M±SD)	1,8±1,8	1,4±1,0	0,239
ХС ЛПНП, ммоль/л (M±SD)	3,0±1,6	3,1±1,0	0,338

Оценивалось влияние возраста на биомаркеры посредством распределение всех женщин (с ИБС и без ИБС), у которых исследованы биомаркеры (n=77), по возрасту. При распределении на группы по возрасту выявлены различия в уровне sFas (таблица 12).

Таблица 12. Уровень sFas, пг/мл, у женщин (с ИБС и без ИБС) в различных возрастных группах

Группа	Возраст	n (%)	sFas (95% ДИ), пг/мл	F	P
1	20-29	18 (23,4%)	9,39 (6,12; 12,65)	12,98	<0,001
2	30-39	16 (20,8%)	47,25 (17,72; 76, 78)		
3	40-49	17 (22,1%)	63,70 (35,81; 91,59)		
4	50-59	26 (33,7%)	102,21 (77,79; 126,63)		

Получен линейный тренд значений sFas в зависимости от группы женщин по возрасту ($F=46,62$; $p < 0,0001$) (рисунок 6).

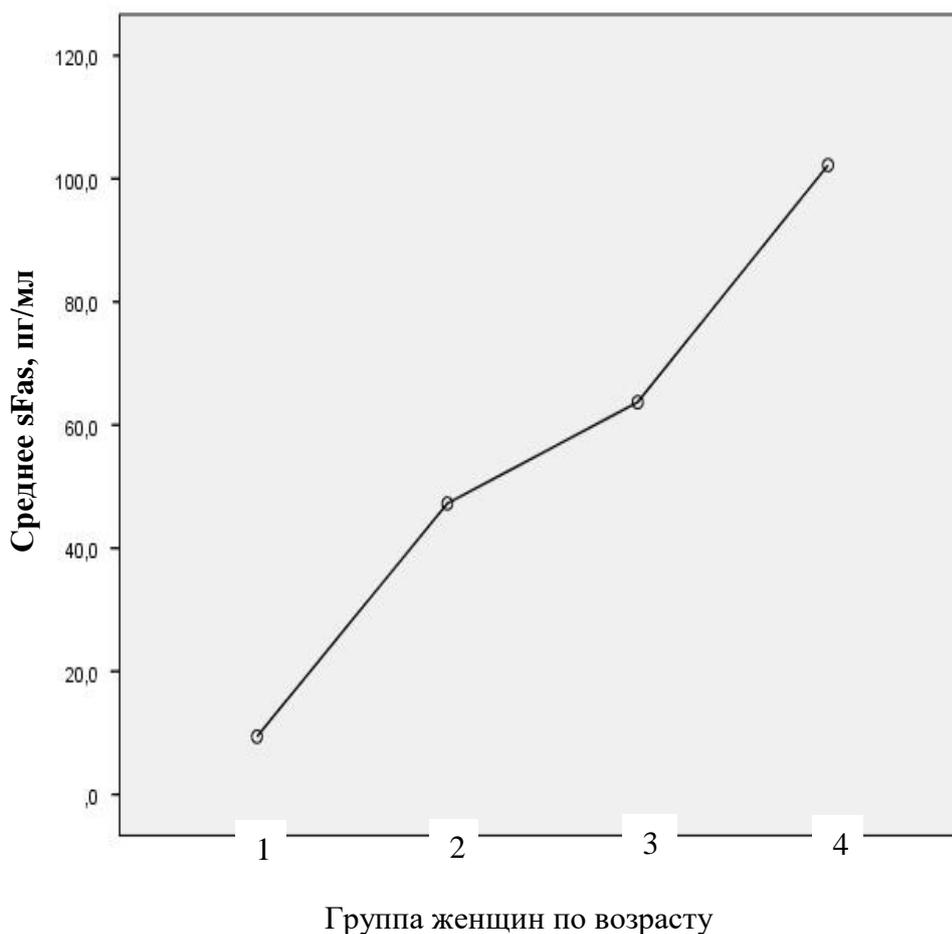


Рисунок 6. Линейный тренд sFas в зависимости от группы женщин по возрасту.

Post Hoc анализ (поправка Даннета) выявил, какие возрастные группы имели значимое межгрупповое различие: возрастная группа 20-29 лет отличается от группы 40-49 лет ($p=0,007$) и 50-59 лет ($p < 0,001$) и не отличается от возрастной группы 30-39 лет ($p=0,084$). Группа 50-59 отличается от 20-29 ($p < 0,001$) и 30-39 ($p=0,028$) и не отличается от 40-49 ($p=0,182$).

Определена зависимость sFas от возраста и переменной есть/нет ИБС в виде регрессионной модели: $F=24,141$, $p < 0,0001$, $R^2=0,412$, скорректированный $R^2=0,395$ (таблица 13).

Таблица 13. Зависимость sFas у женщин от возраста и группы женщин (с ИБС и без ИБС)

	B	SE B	β	p
Constant	-22,534	21,206	-	0,292
Возраст, лет	1,670	0,606	0,373	0,008
Группа женщин (с ИБС и без ИБС)	38,579	16,471	0,317	0,022

Определены уровни МПО, PAPP-A и растворимых маркеров апоптоза (sFas, sFasL) у молодых женщин с ИБС и без ИБС.

Уровень sFasL в группе женщин с ИБС составил 26,9 (24,5; 29,2) пг/мл и был ниже, чем у здоровых женщин – 30,4 (24,0; 36,2) пг/мл, $p=0,018$ (рисунок 7). Уровень sFas у женщин с ИБС составил 106,4 (63,8; 156,0) vs. 12,8 (7,1; 49,6) пг/мл в группе здоровых женщин без ИБС, $p < 0,001$ (рисунок 8).

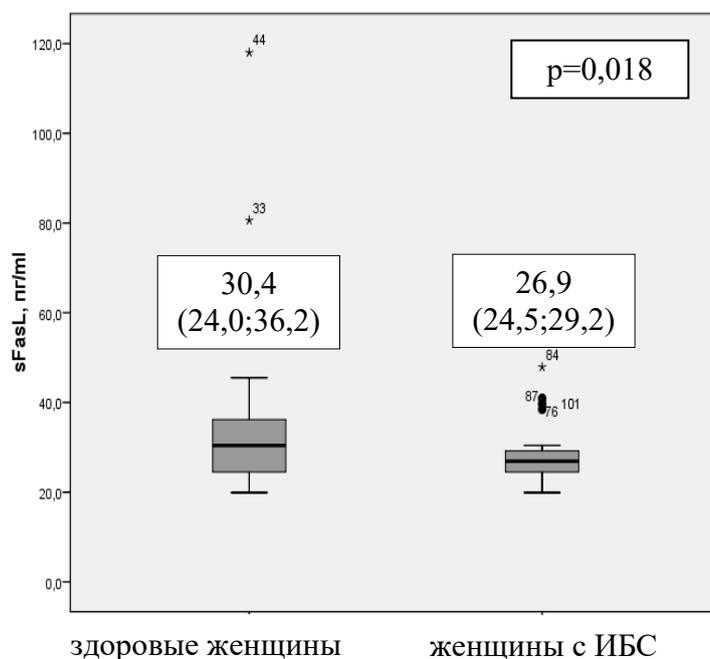


Рисунок 7. Уровни sFasL в группах женщин с постинфарктным кардиосклерозом и без ИБС.

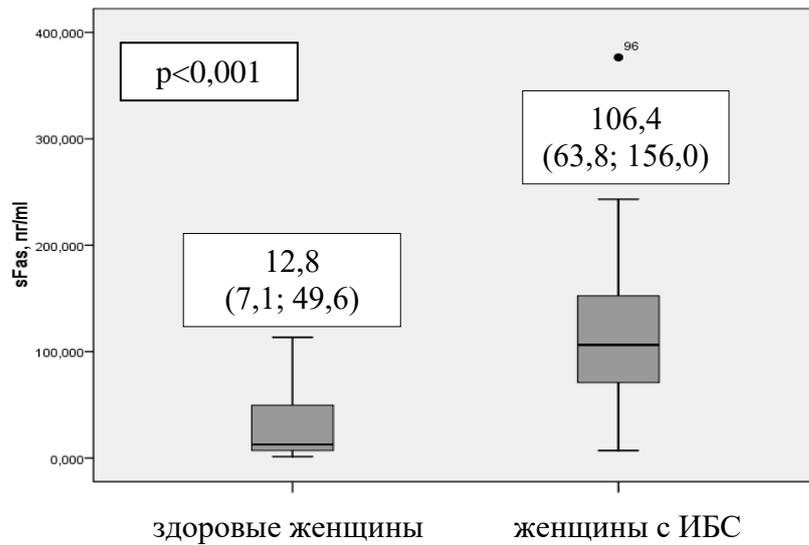


Рисунок 8. Уровни sFas в группах сравнения.

Выявлена корреляционная зависимость между числом компонентов МС и sFas ($r_{sp} = 0,413$; $p < 0,001$). sFas оказался корреляционно связан с уровнями триглицеридов ($r_{sp} = 0,270$; $p = 0,020$) (рисунок 9) и глюкозы ($r_{sp} = 0,267$; $p = 0,036$) (рисунок 10).

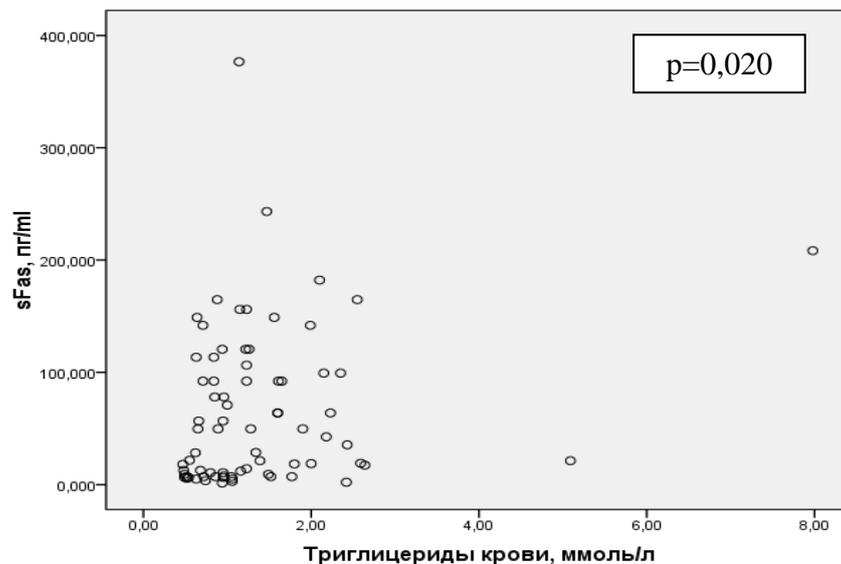


Рисунок 9. Корреляционная связь между sFas и триглицеридами в сыворотке.

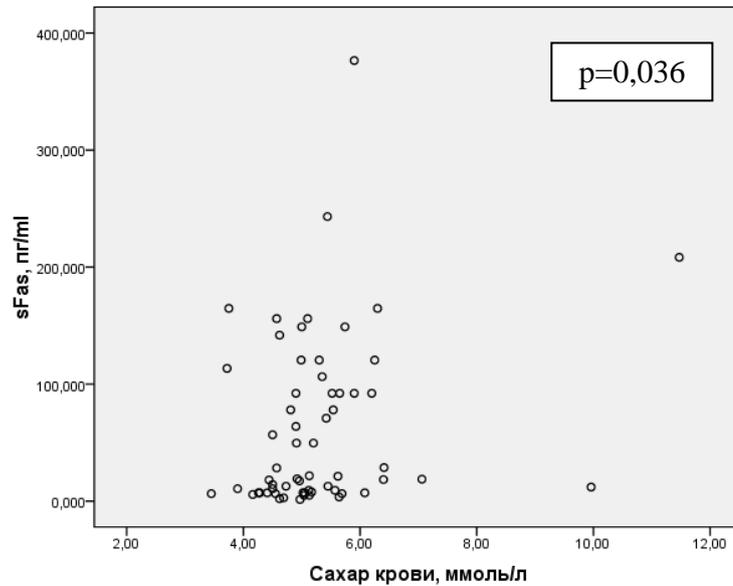


Рисунок 10. Корреляционная связь между sFas и глюкозой в сыворотке.

Напротив, sFasL был ассоциирован с уровнями ХС (r sp. 0,392; $p=0,001$), ХС ЛПНП (r sp. 0,366; $p=0,001$), и ХС ЛПВП (r sp. 0,361; $p=0,001$). В регрессионной модели ($F=19,8$; $p < 0,001$; $R^2=0,676$) установлена зависимость sFas от возраста ($p=0,040$), ОТ ($p=0,008$), гликемии ($p=0,001$), АГ ($p=0,004$). Уровень МПО был выше у женщин с ИБС 2485,6 (739,5; 4239,4) vs. 884,9 (696,2; 1444,0) пг/мл у здоровых женщин, $p=0,018$ (рисунок 11).

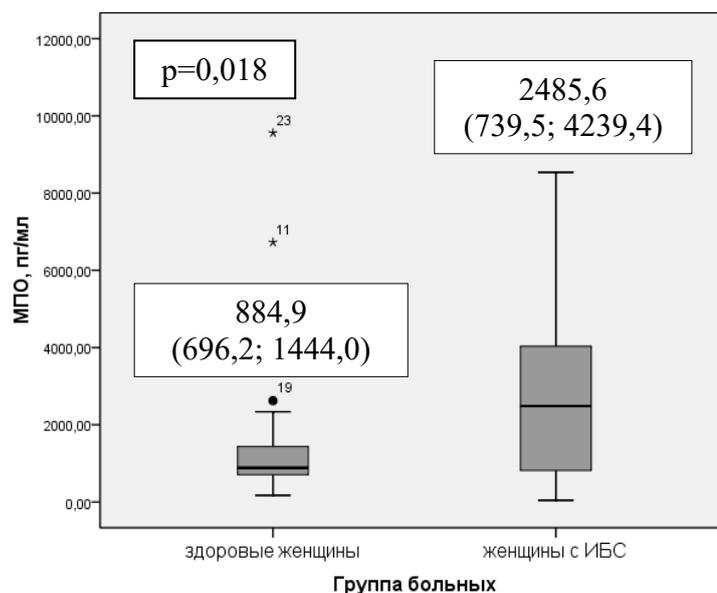


Рисунок 11. Уровни МПО в группах сравнения.

Выявлена отрицательная зависимость между МПО и ХС ЛПВП ($r_{sp} -0,358$; $p=0,002$), и положительная между МПО и числом компонентов МС ($r_{sp} 0,308$; $p=0,008$).

В регрессионных зависимостях МПО была ассоциирована с числом компонентов МС ($\beta=0,338$; $p=0,003$), sFasL – с ХС ($\beta=0,290$; $p=0,012$), sFas – с возрастом и уровнем триглицеридов (для возраста $\beta=0,652$; $p=0,000$; для триглицеридов $\beta=0,211$; $p=0,034$).

Содержание PAPP-A: 0,076 (0,060; 0,119) мкг/мл в группе женщин с ИБС vs. 0,071 (0,062; 0,076) мкг/мл в группе женщин без ИБС, $p=0,096$. Выявлено значимое различие этого биомаркера между группой женщин в позднем постинфарктном периоде и группой здоровых женщин ($z= -2,468$; $p=0,014$) (рисунок 12).

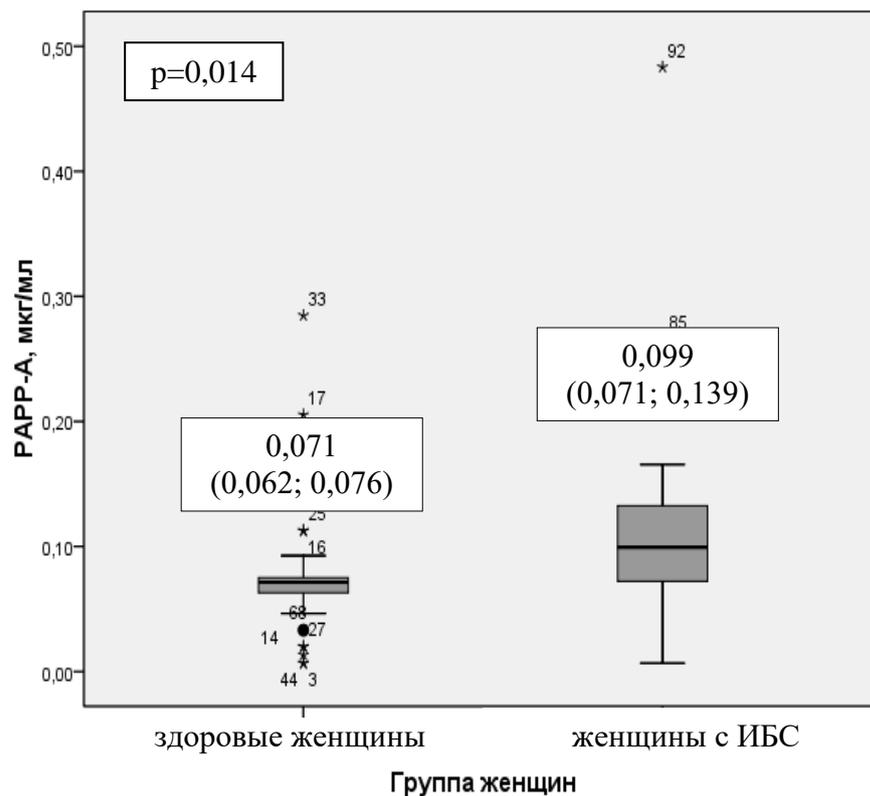


Рисунок 12. Содержание PAPP-A в группах сравнения.

В группе женщин с ИБС частота курящих женщин больше, чем в группе здоровых женщин ($p<0,001$) (рисунок 13).

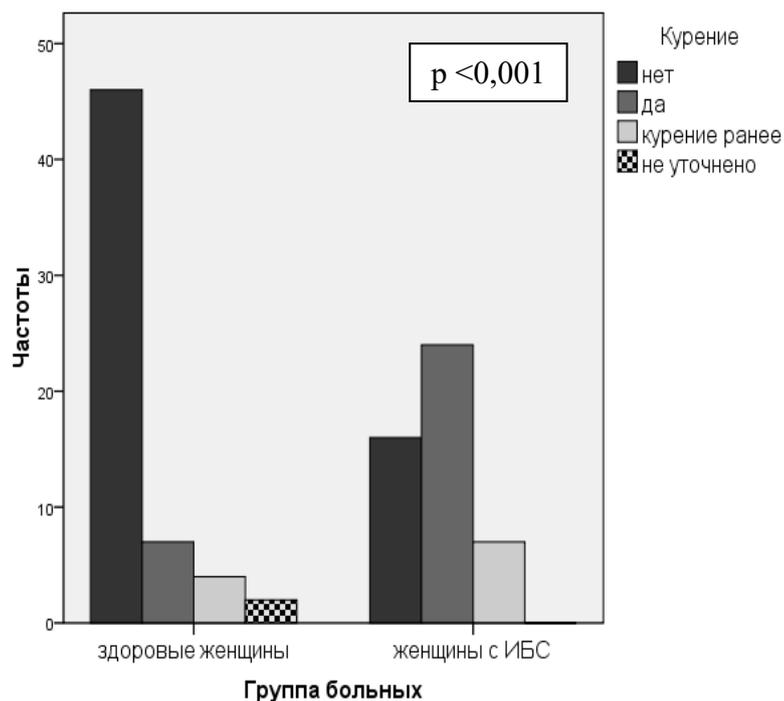


Рисунок 13. Курение в исследуемых группах ($\chi^2=25,627$; $p<0,001$)

У курящих женщин обеих групп уровни sFas ($p=0,032$) и МПО ($p=0,011$) были выше, чем у некурящих (рисунок 14, 15).

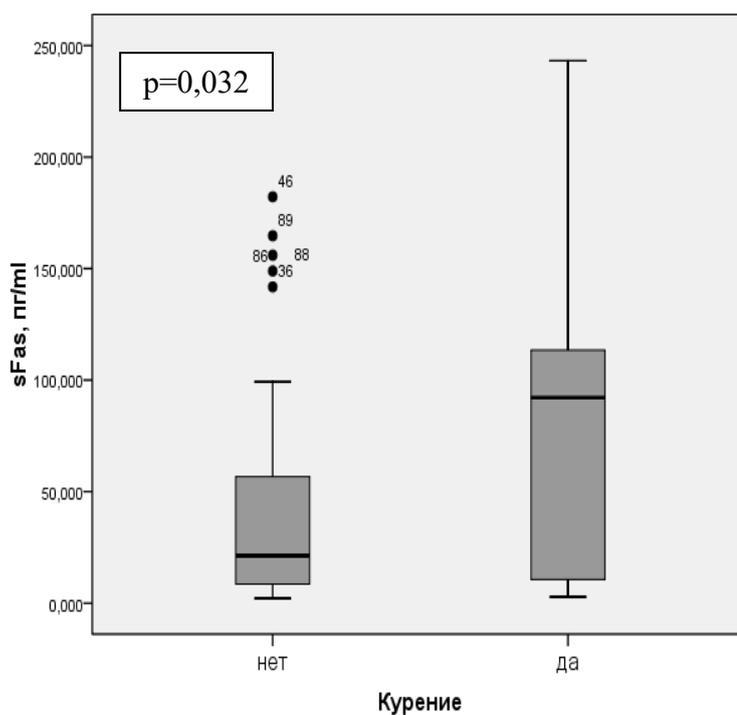


Рисунок 14. Уровни sFas у курящих и некурящих женщин.

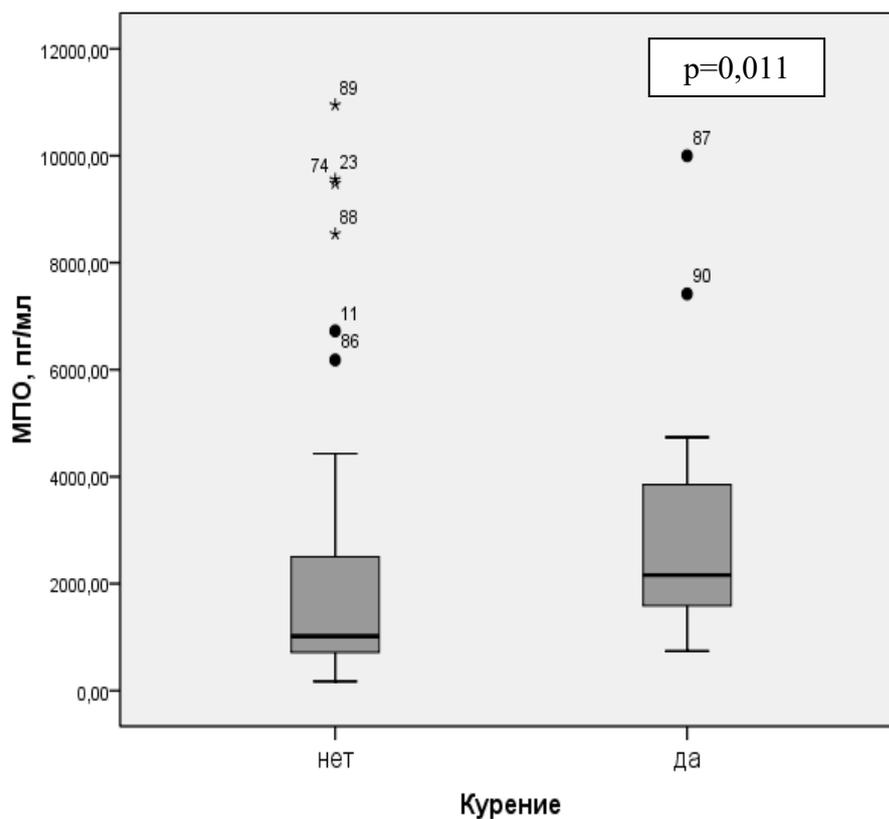


Рисунок 15. Уровни МПО у курящих и некурящих женщин.

В группе женщин с постинфарктным кардиосклерозом повторный ИМ наблюдался у 6 женщин (12,8%): в 2 случаях (33,3%) - до года после первого ИМ, у 2 пациенток (33,3%) - через 4 года после первого ИМ, у 1 (16,7%) - через год после первого ИМ и ещё у 1-й женщины (16,7%) - через 12 лет после первого ИМ.

МПО был выше у женщин с повторным ИМ ($9745,2 \pm 1705,3$ vs $2739 \pm 2694,8$ пг/мл; $p=0,030$).

Также выявлена отрицательная корреляционная связь между рСКФ и sFas ($r_{sp} = -0,368$, $p=0,005$), а также рСКФ и МПО ($r_{sp} = -0,270$, $p=0,044$).

Определена зависимость sFas от числа лет, прошедших после ИМ: $F=5,379$; $p=0,030$; $R^2=0,190$; (для числа лет после ИМ $\beta=0,435$, $p=0,030$).

Проведено сравнение уровней sFas в зависимости от числа пораженных коронарных артерий с гемодинамически значимыми стенозами (таблица 14).

Таблица 14. Концентрации sFas, пг/мл, у женщин с постинфарктным кардиосклерозом и различным числом пораженных коронарных артерий.

Число пораженных коронарных артерий	sFas, пг/мл		F	P
	M	SD		
0	85,09	50,14	11,67	<0,001
1	84,78	55,34		
2	140,59	38,85		
3	376,56	-		

Выявлен линейный тренд значений sFas в зависимости от числа пораженных коронарных артерий у женщин с постинфарктным кардиосклерозом ($F=24,45$; $p < 0,001$) (рисунок 16).

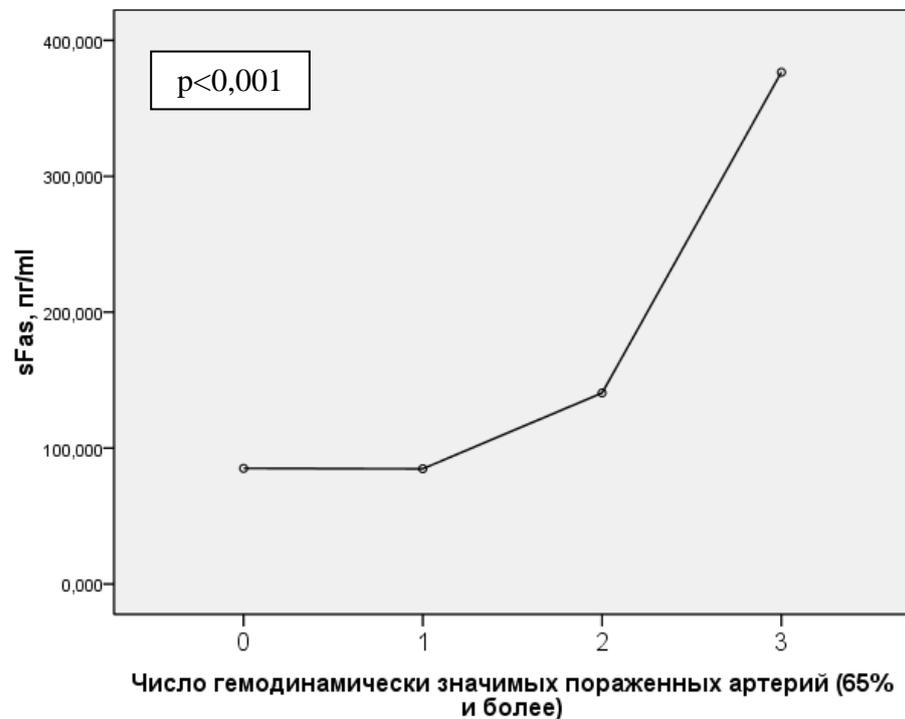


Рисунок 16. Содержание sFas в зависимости от числа пораженных коронарных артерий у женщин с постинфарктным кардиосклерозом.

Эта зависимость sFas от числа пораженных артерий определена в виде регрессионной модели: $F=15,567$; $p=0,001$; $R^2=0,374$; (для числа пораженных коронарных артерий $\beta=0,612$ $p=0,001$).

Методом логистической регрессии определен предиктор для развития ИБС у женщин – sFas (растворимый рецептор Fas-опосредованного апоптоза) (таблица 15).

Таблица 15. Предиктор для развития ИБС у женщин - растворимый рецептор апоптоза sFas

	B (SE)	Exp (B)	95% доверительный интервал для Exp (B)		P
			Нижний	Верхний	
Константа	-2,086 (0,480)				<0,001
sFas	0,27 (0,006)	1,027	1,015	1,040	<0,001

Примечание. $R^2=0,341$ (Кокса и Снелла); $R^2=0,460$ (Нэйджелкерка)

sFas использован для создания прогностического теста для оценки риска развития ИБС у женщин (рисунок 17).

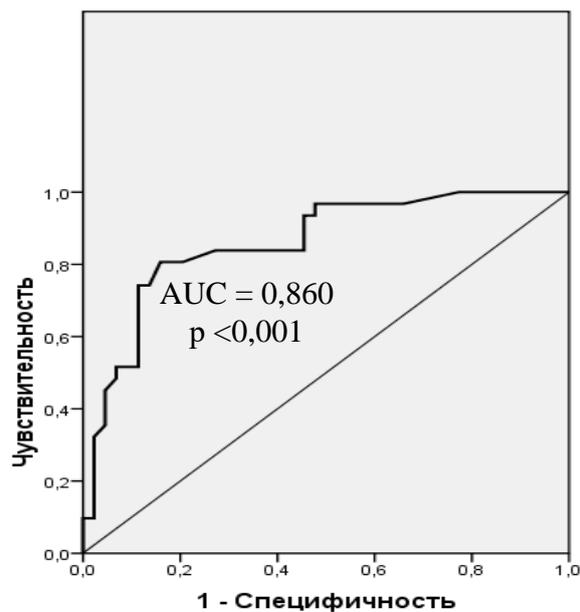


Рисунок 17. ROC-кривая для прогнозирования развития ИБС у женщин.

Площадь под ROC-кривой для sFas: 0,860 (95% ДИ 0,775 – 0,945), $p < 0,001$. Точка разделения – 60,6 пг/мл. Чувствительность 80,6%. Специфичность – 84,1%.

Таким образом, нами выявлены множественные взаимосвязи биомаркеров эндотелиальной дисфункции и апоптоза с классическими факторами риска у молодых женщин и определен биомаркер – sFas, как предиктор для развития ИБС у женщин.

3.4.2 Репродуктивный анамнез и биомаркеры апоптоза и эндотелиальной дисфункции у женщин в постинфарктном периоде

У женщин с метаболическим риском представляет интерес изучение взаимосвязей характера нарушений репродуктивного анамнеза с механизмами ремоделирования ЛЖ: активацией нескольких путей, в частности, нарушением баланса в системе апоптоза, дисфункцией эндотелия, увеличением образования фиброза, что в конечном итоге приводит к дилатации и недостаточности ЛЖ.

Проведена оценка репродуктивного анамнеза у женщин, перенесших ИМ в возрасте до 55 лет и возможных взаимосвязей гестоза в анамнезе при беременности с биомаркерами эндотелиальной дисфункции и Fas-опосредованного апоптоза. В анализ включены 46 женщин, перенесших ИМ в возрасте до 55 лет, средний возраст на момент включения в исследование – $53,7 \pm 5,7$ года, возраст, в котором случился ИМ – $50,3 \pm 5,3$ года. У 49 женщин без ИБС оценивали менструальную функцию.

Оценка компонентов МС проводилась согласно IDF. ИМТ женщин составил - $30,2 \pm 4,5$ кг/м², ОТ – $96,6 \pm 17,7$ см. Биомаркеры апоптоза, растворимые рецептор и лиганд (sFasL, sFas), МПО, PAPP-A были определены методом ИФА с использованием коммерческих наборов антител (Австрия) у 20 женщин в позднем постинфарктном периоде.

На момент развития первого ИМ 6 женщин (13%) находились в пременопаузе, 3 женщины (6,5%) – в менопаузе, 34 женщины (73,9%) – в постменопаузе и у 3-х женщин (6,5%) менструальная функция была сохранена. Группы женщин с ИБС и без ИБС достоверно не различались по возрасту наступления менархе, возрасту наступления менопаузы и наличию нарушений менструального цикла. У женщин с постинфарктным кардиосклерозом возраст наступления менархе $13,1 \pm 1,4$ лет, возраст наступления менопаузы $48,2 \pm 4,0$ лет и у 20 (43,5%) имело место нарушение менструального цикла против 26 женщин (56,5%) без нарушений цикла. По продолжительности менструальный цикл до наступления менопаузы по данным анамнеза был короче у женщин с ИБС $27,4 \pm 2,5$ дней против $30,5 \pm 8,3$ дней у здоровых, $p=0,001$. Также отмечена тенденция к укорочению менструального цикла при наличии у женщин 3-х и более компонентов МС ($F=4,274$, $p=0,046$). Выявлено значимое различие по характеру нарушения менструального цикла между группами, $p=0,003$ (рисунок 18).

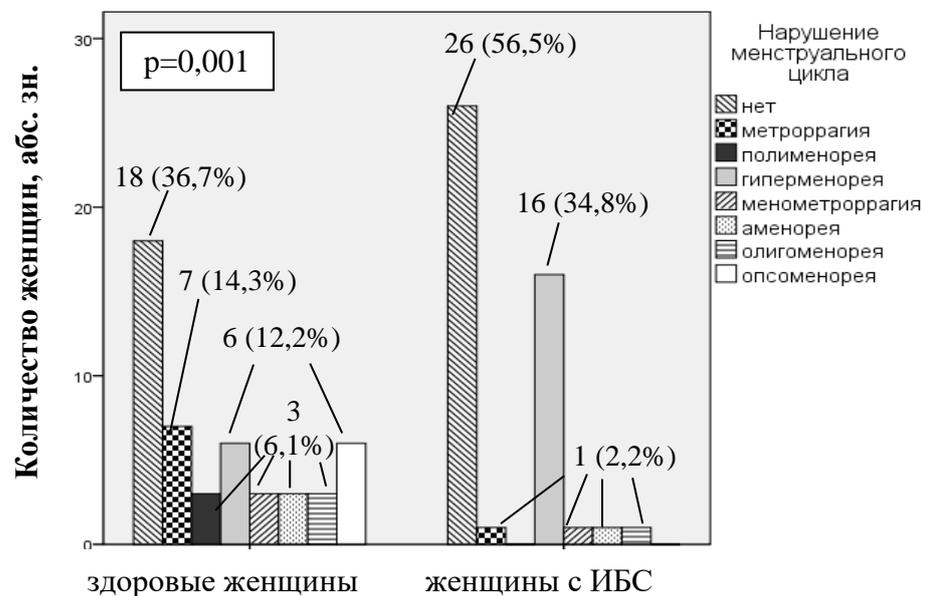


Рисунок 18. Характер нарушений менструального цикла в группах сравнения.

У женщин с ИБС до развития ИМ чаще наблюдалась гиперменорея – 16 случаев (34,8%), а в группе здоровых наиболее часто встречались метроррагия – 7 случаев (14,3%) и опсоменорея – 6 случаев (12,2%). Среди осложнений беременности наиболее значимым оказался поздний гестоз, в том числе, преэклампсия. Выявлена прямая корреляция между гестозом во время беременности и ОТ (r sp. 0,349; $p=0,008$), а также ИМТ (r sp. 0,383; $p=0,003$).

В постинфарктном периоде ($n=20$) уровень МПО составил – $4465,6 \pm 3293,7$ пг/мл; sFas – $94,4 \pm 62,4$ пг/мл; sFasL – $27,8 \pm 7,1$ пг/мл; PAPP-A – $0,117 \pm 0,104$ мкг/мл.

Путем анкетирования было установлено, что 11 женщин с перенесенным ИМ указали на гестозы во время беременностей, а у 9 – гестозов не было. У женщин с гестозом в анамнезе уровень МПО составил – $5893,6 \pm 3562,4$ пг/мл, без гестоза – $3297,2 \pm 2427,2$ пг/мл, $p=0,131$; sFas – $127,7 \pm 66,7$ пг/мл против $67,2 \pm 46,0$ пг/мл, соответственно, $p=0,033$ (рисунок 19).

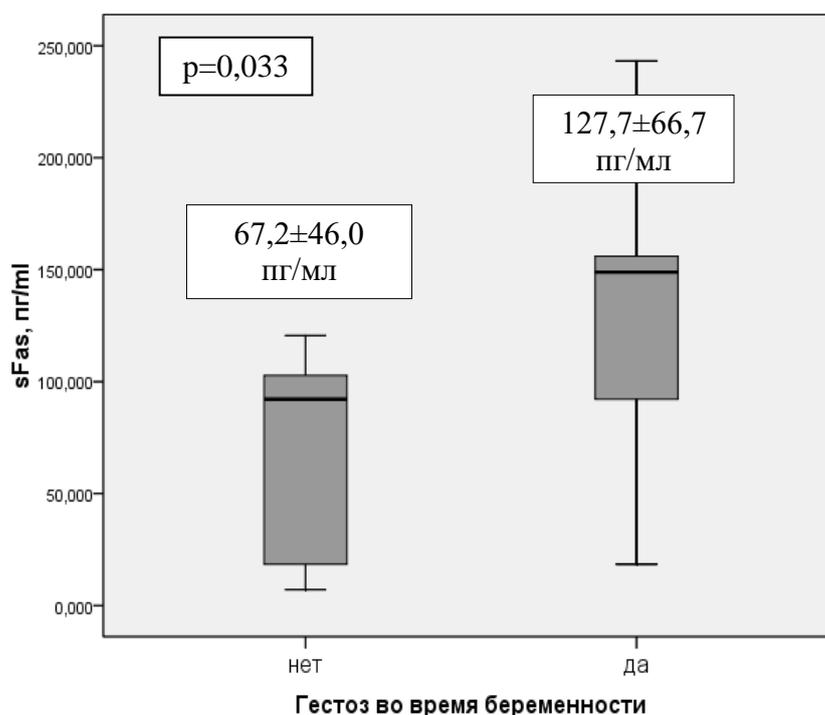


Рисунок 19. Различия sFas у женщин с перенесенным ИМ при наличии гестоза в репродуктивном анамнезе и при отсутствии гестоза.

sFasL – $28,3 \pm 6,9$ пг/мл против $27,4 \pm 7,6$ пг/мл, $p=0,710$; PAPP-A – $0,151 \pm 0,123$ мкг/мл против $0,075 \pm 0,055$ мкг/мл, $p=0,067$. Оказалось, что наиболее значимое различие выявлено для рецептора апоптоза sFas.

Установлена зависимость уровня sFas от наличия гестоза в анамнезе ($F=5,868$, $p=0,026$, $R^2=0,246$, скорректированный $R^2=0,204$, $\beta=0,496$; $p=0,026$). После корректировки на возраст сохранялось статистически значимое влияние для гестоза на уровень sFas ($F=4,998$, $p=0,020$, $R^2=0,370$, скорректированный $R^2=0,296$; $\beta=0,433$ для гестоза; $p=0,041$; $\beta=0,358$ для возраста; $p=0,084$).

Выявлены корреляционные связи между ОТ и гестозом при беременности ($r_{sp} 0,349$; $p=0,008$), а также ИММЛЖ в постинфарктном периоде ($r_{sp} 0,726$; $p<0,001$).

Таким образом, нами выявлена активация Fas-опосредованного апоптоза у женщин с перенесенным инфарктом миокарда в возрасте до 55 лет, более выраженная в случае гестоза при беременности в анамнезе. Основной компонент МС – окружность талии, ассоциирован с гестозом и ИММЛЖ, отражающий ремоделирование ЛЖ.

3.5 Качество жизни у женщин с перенесенным инфарктом миокарда в возрасте до 55 лет и факторы, влияющие на его характеристики

Качество жизни оценено у 45 женщин в позднем постинфарктном периоде, перенесших ИМ в молодом и среднем возрасте (одна женщина основной группы не заполнила опросники) и у 53 женщин без признаков ИБС и симптомного атеросклероза (таблица 16).

Таблица 16. Клиническая характеристика исследуемых женщин.

Показатель	Женщины без ИБС, n=53	Женщины с ИБС, n=45	p
Возраст, лет (M±SD)	$31,5 \pm 12,4$	$54,2 \pm 5,4$	$<0,001$

ИМТ, кг/м ² , (M±SD)	25,9±6,6	31,1±6,4	<0,001
ОТ, см, (M±SD)	80,6±18,2	99,2±17,0	<0,001
Курение, n (%)	4 (9,8%)	22 (48,9%)	0,035
СД, n (%)	2 (4,8%)	7 (15,6%)	0,101
ХС, ммоль/л, (M±SD)	4,77±1,10	5,21±1,21	0,054
Триглицериды, ммоль/л, (M±SD)	1,64±1,10	1,40±0,93	0,189
ХС ЛПНП, ммоль/л, (M±SD)	2,56±1,14	3,23±1,08	0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л, (M±SD)	1,32±0,43	1,40±0,44	0,274

Средний возраст развития первого ИМ у женщин составил 50,1±5,5 лет. Q-ИМ встречался у 22 (48,9%) пациенток, а не Q-ИМ – у 23 (51,1%).

Исходя из данных анамнеза, ИМ у женщин основной группы сопровождался развитием острой СН следующих классов по классификации Т. Killip: в 23 (79,3%) случаях наблюдалась 1 класса, в 3 (10,3%) случаях – 2 класса, с застоем в лёгких, в 1 (3,4%) случае – 3 класса, с отёком лёгких и в 2 (6,9%) случаях – 4 класса, с кардиогенным шоком. У 6 (13,3%) женщин регистрировался повторный ИМ.

Большой части женщин проводилась реваскуляризация миокарда: в 27 (61,4%) случаях стентовое ЧКВ и в 8 (18,2%) – АКШ и/или маммаро-коронарное шунтирование после острого ИМ.

В 6 (13,3%) случаях женщины, помимо ИМ, перенесли инфаркт головного мозга.

На момент включения в исследование по классификации NYHA ФК ХСН соответствовал у 16 (35,6%) пациенток I ФК, у 28 (62,2%) – II ФК и у 1 (2,2%) – III ФК.

Проанализированы показатели качества жизни по опроснику SF-36 у здоровых женщин и женщин с ИБС (таблица 17).

Таблица 17. Показатели опросника SF-36 у здоровых женщин и женщин с ИБС

Показатель, баллы	Здоровые женщины, n=53	Женщины с ИБС, n=45	p
<i>Физический компонент здоровья (M±SD):</i>	50,3±7,0	44,4±10,4	0,001
Физическое функционирование-PF (M±SD)	86,7±13,2	61,3±26,1	<0,001
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием-RP (M±SD)	72,7±33,5	60,6±38,6	0,098
Интенсивность боли-BP (M±SD)	71,0±26,7	68,7±24,7	0,668
Общее состояние здоровья-GH (M±SD)	60,6±17,7	53,6±21,8	0,086
<i>Психический компонент здоровья (M±SD):</i>	43,5±13,7	45,4±12,5	0,467
Жизненная активность-VT (M±SD)	55,8±22,6	57,1±19,6	0,771
Социальное функционирование-SF (M±SD)	75,7±20,4	73,6±24,5	0,645
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием-RE (M±SD)	58,5±39,2	60,7±41,0	0,782
Психическое здоровье-MH (M±SD)	62,1±21,9	64,5±17,8	0,552

На всей группе женщин выявлено различие в количестве баллов физического компонента здоровья в зависимости от числа компонентов МС ($F=6,310$; $p=0,001$).

Так, Post Hoc анализ показал значимое межгрупповое различие между женщинами с 3-5 компонентами МС и женщинами с отсутствием признаков МС ($42,42 \pm 9,97$ баллов против $52,52 \pm 8,31$ баллов; $p=0,003$), а также женщинами с 1-2 компонентами, когда $OT > 80$ см ($42,42 \pm 9,97$ баллов против $50,75 \pm 6,27$ баллов; $p=0,003$).

Выявлен линейный тренд изменений физического компонента здоровья от тяжести проявлений МС (рисунок 20): $F=9,501$; $p=0,003$.

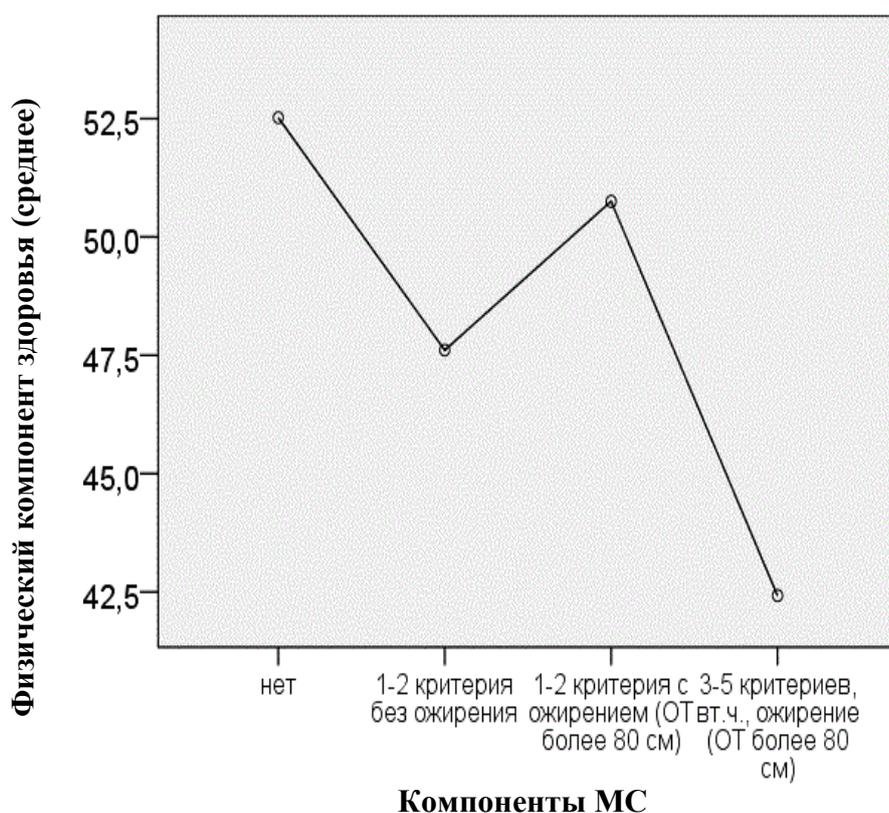


Рисунок 20. Зависимость физического компонента здоровья от числа компонентов МС.

Анализ обеих групп женщин по опроснику HADS не выявил достоверных различий по уровню тревоги и депрессии у женщин и в подавляющем большинстве случаев показал отсутствие у них тревожно-депрессивных расстройств.

В постинфарктном периоде женщины чаще находились в состоянии выраженной тревоги – 14 (32%), чем в депрессии – 9 (20,4%). При этом депрессия у них преимущественно протекала в скрытой форме (рисунок 21).

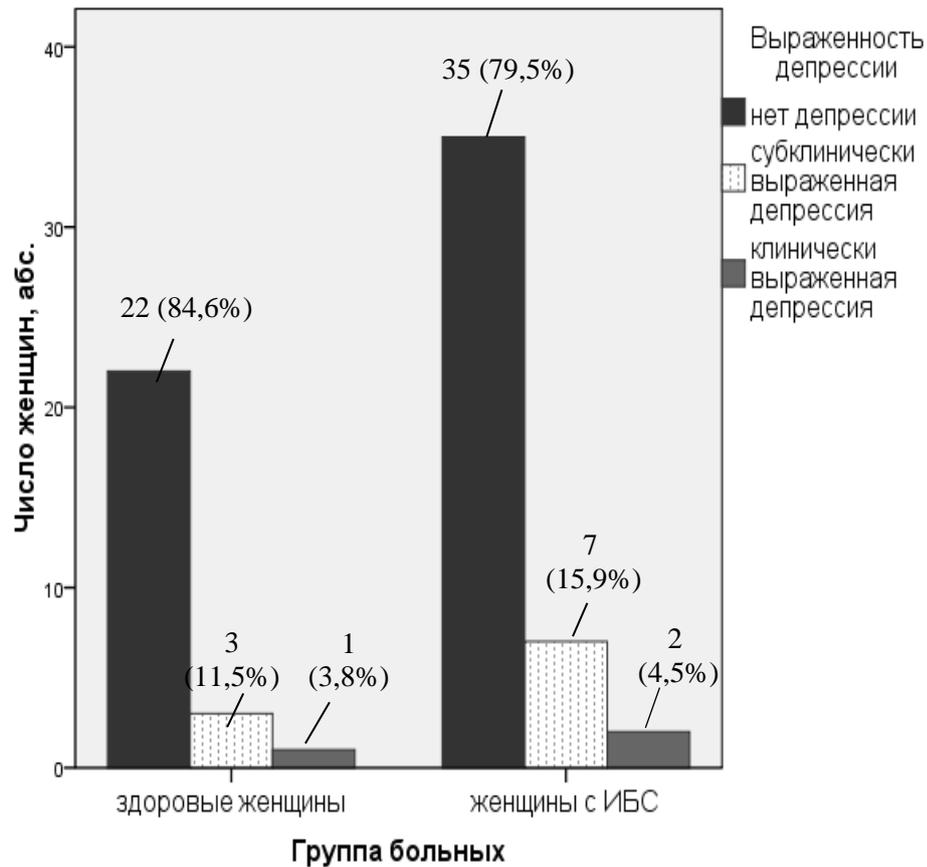


Рисунок 21. Выраженность депрессии у здоровых женщин (n=26) и женщин с ИБС (n=44).

Результаты клинико-эпидемиологических исследований КОМПАС и КООРДИНАТА по изучению депрессивных расстройств в общесоматической практике показали, что депрессия у пациентов после перенесенного ИМ развивается в 54% случаев, что выше, чем полученные нами данные на группе женщин до 55 лет.

Тревожные расстройства, по данным разных авторов, среди больных ИБС выявляются почти у 20 % пациентов, в нашем исследовании процент женщин с перенесенным ИМ и тревожными расстройствами был выше и составил 32% (рисунок 22).

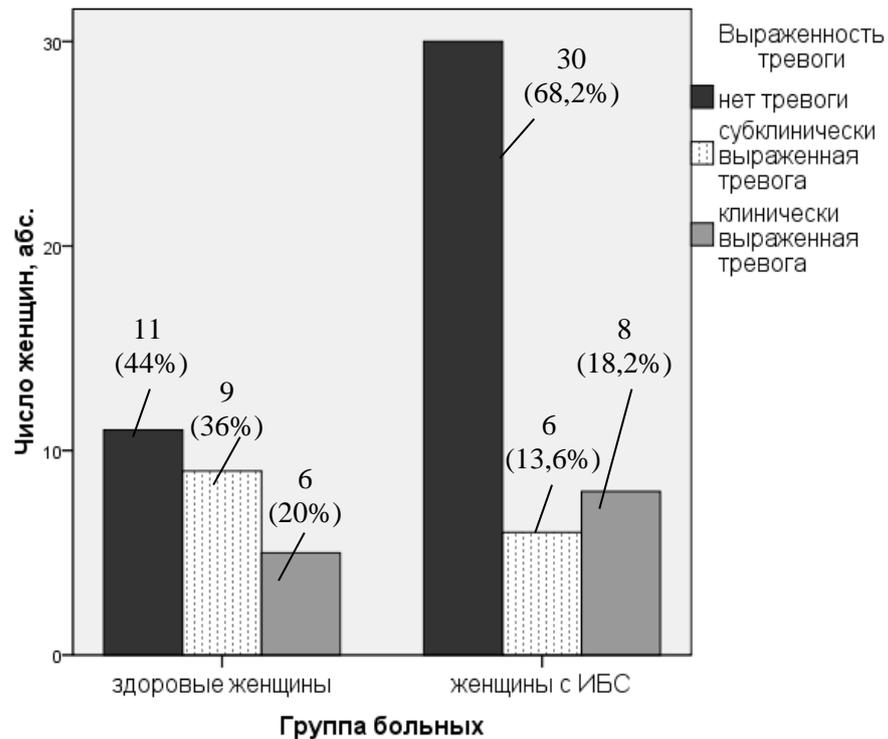


Рисунок 22. Выраженность тревоги у здоровых женщин (n=26) и женщин с ИБС (n=44).

На всей группе женщин определена зависимость депрессии (баллы, по шкале HADS) от физического компонента здоровья (баллы) и психического компонента здоровья (баллы) в виде регрессионной модели: $F=19,864$; $p < 0,001$; $R^2=0,438$; (для физического компонента $\beta = -0,400$; $p=0,001$; для психического компонента $\beta = -0,381$; $p=0,002$).

Также выявлена однофакторная регрессионная зависимость депрессии (баллы, по шкале HADS) от ОТ: $F=4,251$; $p=0,042$; $R^2=0,063$; (для ОТ $\beta = 0,251$; $p=0,042$).

На величину физического компонента здоровья влияли возраст ($\beta = -0,423$, $p < 0,001$), ОТ ($\beta = -0,323$, $p < 0,001$), число компонентов МС ($\beta = -0,360$, $p < 0,001$), группа больных ($\beta = -0,320$, $p=0,001$).

Далее в ходе множественного линейного регрессионного анализа было изучено влияние данных предикторов после корректировки на потенциальные вмешивающиеся факторы. Статистически значимое влияние не сохранилось ни для одного из отобранных факторов на

величину физического компонента здоровья при значимости самой модели ($F=3,713$, $p=0,008$; $R^2=0,163$) при анализе всей группы женщин.

Предпринята попытка найти предикторы ухудшения физического компонента здоровья для группы женщин в позднем постинфарктном периоде. Посредством корреляционного анализа у женщин с ИБС обнаружена обратная корреляционная связь между уровнем физического компонента здоровья и возрастом ($r_{sp.} = -0,334$, $p=0,025$), а также ФК ХСН ($r_{sp.} = -0,509$, $p<0,001$) и депрессией ($r_{sp.} = -0,368$, $p=0,014$). Получена зависимость выраженности депрессии (в баллах) от ФК ХСН ($\beta = 0,509$, $p<0,001$).

Для женщин с постинфарктным кардиосклерозом построена прогностическая модель зависимости физического компонента качества жизни пациенток, перенесших ИМ в молодом возрасте от возраста, ФК ХСН по NYHA, выраженности депрессии (таблица 18). ФК ХСН явился фактором, оказывающим независимое влияние на снижение физического здоровья ($p=0,029$) при коррекции модели на возраст.

Таблица 18. Прогностическая модель для оценки физического компонента здоровья у женщин с ИБС

	B	SE B	β	p
Constant	81,04	14,33	-	<0,001
Возраст, лет	-0,441	0,288	-0,216	0,134
ФК ХСН по NYHA	-6,792	2,990	-0,340	0,029
Выраженность депрессии	-6,923	3,496	-0,263	0,055

$F=7,452$, $p < 0,001$, $R^2=0,599$, скорректированный $R^2=0,359$

Таким образом, развитие и прогрессирование ХСН у пациенток с постинфарктным кардиосклерозом, вне зависимости от возраста, оказывает негативное влияние на качество жизни и влечёт за собой развитие депрессивных расстройств.

Качество жизни у женщин, перенесших инфаркт миокарда, при сравнении со здоровыми женщинами, ухудшается за счет физического компонента здоровья.

В постинфарктном периоде женщины чаще находились в состоянии выраженной тревоги – 14 (32%), чем депрессии – 9 (20,4%). ФК ХСН оказывает независимое влияние на снижение физического здоровья при коррекции модели на возраст.

3.6 Особенности ремоделирования миокарда у женщин, перенесших инфаркт миокарда в возрасте до 55 лет

Определена частота различных вариантов ремоделирования ЛЖ у женщин в постинфарктном периоде (n=46) и у здоровых женщин без ИБС (n=25), рисунок 23.

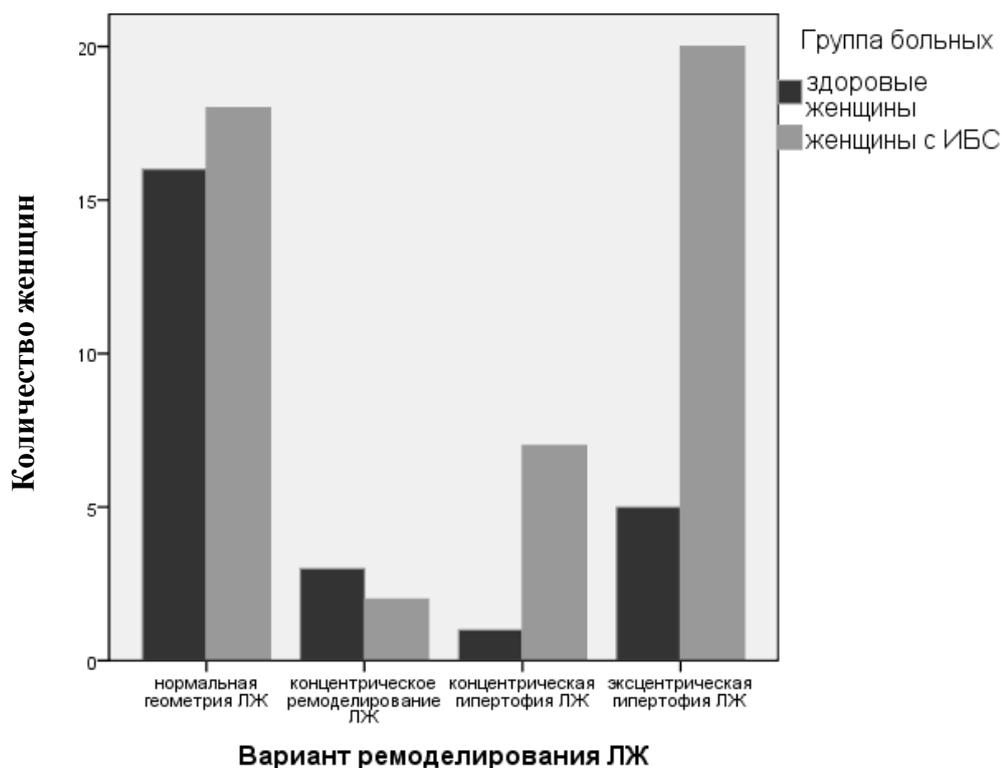


Рисунок 23. Частота различных типов ремоделирования миокарда левого желудочка в группе женщин с ИБС и у здоровых женщин.

Распределение женщин с ИБС по типу ремоделирования ЛЖ: преобладала эксцентрическая ГЛЖ – у 20 (43,5%) женщин, нормальная геометрия – у 17 (37%), концентрическое ремоделирование – у 2 (4,3%) и концентрическая ГЛЖ - у 7 (15,2%) женщин. У женщин без ИБС, несмотря на молодой возраст и низкий/промежуточный риск по SCORE, у 16 (64%) женщин наблюдалась нормальная геометрия ЛЖ и у 9 (36%) женщин ремоделирование ЛЖ: эксцентрическая ГЛЖ – у 5 (20%) женщин, концентрическое ремоделирование – у 3 (12%) женщин и концентрическая ГЛЖ – у 1 (4,0%) женщины. Аневризма ЛЖ в постинфарктном периоде выявлена у 3 женщин (6,7%). У двух из них была эксцентрическая ГЛЖ.

Выявлена зависимость ИММЛЖ ($F=22,784$; $p=0,001$; $R^2=0,509$) от ОТ $\beta=0,384$; $p=0,001$; возраста $\beta=0,315$; $p=0,036$; наличия ИБС $\beta=0,178$; $p=0,176$.

Проведено сравнение PAPP-A у женщин с нормальной геометрией ЛЖ ($n=11$) и у женщин с эксцентрической ГЛЖ ($n=12$). Данный биомаркер, матриксная металлопротеиназа, оказался выше у женщин с эксцентрической ГЛЖ ($Z=-2,374$; $p=0,018$) (рисунок 24).

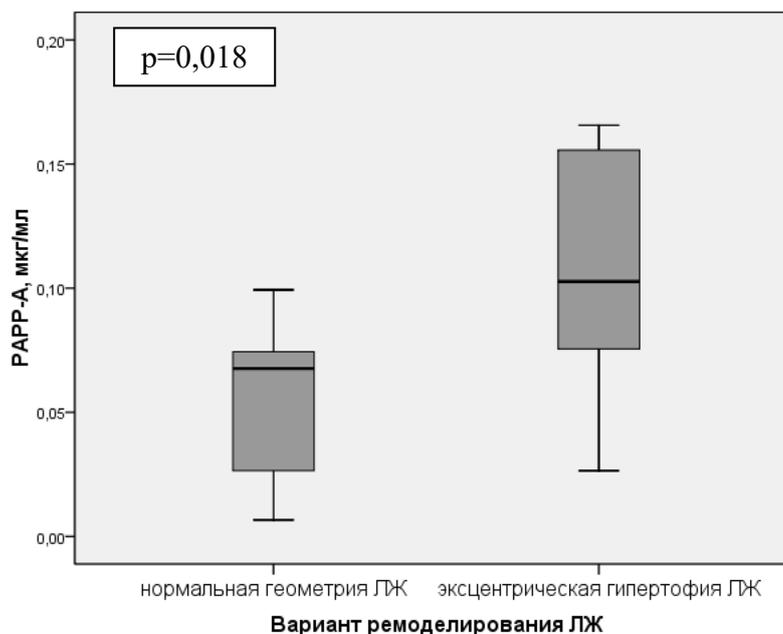


Рисунок 24. Сравнение PAPP-A у женщин с нормальной геометрией ЛЖ и с эксцентрической гипертрофией ЛЖ.

У женщин с постинфарктным кардиосклерозом в 22 случаях в прошлом был ИМ с зубцом Q и у 24 – ИМ без зубца Q. Проведен анализ различий в показателях ЭхоКГ между пациентками с перенесенным ИМ с зубцом Q и ИМ без зубца Q. Выявлено, что у женщин с перенесенным ИМ с зубцом Q была ниже ФВ ЛЖ, больше КСР ЛЖ, что характеризует снижение систолической функции ЛЖ и меньше ОТС ЛЖ. Остальные эхокардиографические показатели значимого различия не имели (таблица 19).

Таблица 19. Показатели ЭхоКГ у пациенток с перенесенным Q-положительным ИМ и ИМ без зубца Q

Показатель ЭхоКГ	ИМ по зубцу Q	n	M±SD	p
ФВ ЛЖ, %	не - Q ИМ	24	65±8,0	0,001
	Q - ИМ	22	55±1,0	
Ударный объём (УО), мл	не - Q ИМ	24	85,4±15,3	0,463
	Q - ИМ	22	82,2±14,1	
Конечный диастолический объём (КДО), мл	не - Q ИМ	24	130,0±45,0	0,067
	Q - ИМ	22	153,3±39,8	
Конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ, см	не - Q ИМ	24	5,3±0,57	0,310
	Q - ИМ	22	5,5±0,67	
Конечный систолический размер (КСР) ЛЖ, см	не - Q ИМ	24	3,3±0,78	0,006
	Q - ИМ	22	4,0±0,85	
КДР левого предсердия (ЛП), см	не - Q ИМ	24	3,7±0,35	0,165
	Q - ИМ	22	3,8±0,46	
КДР правого предсердия (ПП), см	не - Q ИМ	24	3,6±0,45	0,911
	Q - ИМ	22	3,6±0,50	

КДР ЛЖ, см	не - Q ИМ	24	2,2±0,33	0,624
	Q - ИМ	22	2,1±0,22	
Толщина МЖП, см	не - Q ИМ	24	0,84±0,14	0,684
	Q - ИМ	22	0,82±0,22	
ТЗС ЛЖ, см	не - Q ИМ	24	1,05±0,16	0,115
	Q - ИМ	22	0,98±0,13	
ИММЛЖ по площади, г/м ²	не - Q ИМ	24	94,7±18,9	0,198
	Q - ИМ	22	103,0±23,3	
ОТС ЛЖ	не - Q ИМ	24	0,41±0,07	0,037
	Q - ИМ	22	0,36±0,06	

Проведена оценка эхокардиографических показателей у женщин с постинфарктным кардиосклерозом в зависимости от наличия или отсутствия зоны нарушения локальной сократимости. Показатели изучены у 46 женщин группы позднего постинфарктного периода и у 8 женщин с постинфарктным кардиосклерозом, из группы госпитального периода острого ИМ. Выявлено, что у женщин с постинфарктным кардиосклерозом и наличием зоны гипокинезии ниже ФВ ЛЖ, больше КДО и КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, размер ЛП, меньше толщина МЖП и ОТС ЛЖ (таблица 20).

Таблица 20. Показатели ЭхоКГ у женщин группы постинфарктного кардиосклероза с наличием зоны гипокинезии и без зоны нарушения локальной сократимости

Показатель ЭхоКГ	Зона гипокинезии нет/есть	n	M±SD	p
ФВ ЛЖ	нет	32	0,65±0,06	<0,001
	есть	22	0,53±0,10	
УО, мл	нет	32	82,5±18,6	0,791
	есть	22	81,2±13,8	
КДО, мл	нет	32	126,5±30,3	0,008

	есть	22	158,7±54,0	
КДР ЛЖ, см	нет	32	5,1±0,51	0,007
	есть	22	5,6±0,74	
КСР ЛЖ, см	нет	32	3,2±0,52	<0,001
	есть	22	4,2±0,89	
КДР ЛП, см	нет	32	3,5±0,45	0,022
	есть	22	3,8±0,47	
КДР ПП, см	нет	32	3,6±0,39	0,645
	есть	22	3,6±0,62	
КДР ПЖ, см	нет	32	2,1±0,29	0,715
	есть	22	2,1±0,32	
Толщина МЖП, см	нет	32	0,87±0,16	0,014
	есть	22	0,75±0,19	
ТЗС ЛЖ, см	нет	32	1,02±0,18	0,208
	есть	22	0,97±0,10	
ИММЛЖ по площади, г/м ²	нет	32	95,5±24,0	0,491
	есть	22	100,1±20,2	
ОТС ЛЖ, см	нет	32	0,40±0,07	0,009
	есть	22	0,35±0,06	

Различий в размерах правых отделов сердца и ИММЛЖ не получено.

Давление в лёгочной артерии было выше у женщин с ИБС, по сравнению с женщинами без ИБС (22,9±7,2 мм рт.ст. против 19,2±3,5 мм рт. (p=0,034). Лёгочная гипертензия I степени наблюдалась у 11 (24,4%) женщин в позднем постинфарктном периоде. В группе здоровых женщин случаев повышенного давления в лёгочной артерии >26 мм рт.ст. не было.

Проведена оценка систолической функции ЛЖ у включенных в исследование женщин в постинфарктном периоде (таблица 21).

Таблица 21. Распределение женщин по систолической функции левого желудочка [123].

ФВ ЛЖ, %, для женщин	Число пациенток	Процент
54-74–норма	42	78,2
41-53 – легкое нарушение	10	18,2
30-40 – умеренное нарушение	2	3,6
<30 – тяжелое нарушение	-	-
Итого	54	100

Выявлено, что женщины с нарушенной систолической функцией старше, чем пациентки с сохраненной ФВ ЛЖ ($55,8 \pm 3,9$ vs $46,5 \pm 13,4$ лет, $p=0,020$), а также давность первого ИМ у них больше ($5,8 \pm 4,3$ vs $3,6 \pm 3,4$ лет, $p=0,084$).

Выявлена зависимость ФВ ЛЖ от числа лет, прошедших после ИМ: $F=4,430$; $p=0,041$; $R^2=0,086$; (для числа лет после ИМ $\beta= -0,293$; $p=0,041$). После введения в регрессионную модель независимой переменной – наличие/отсутствие зоны гипокинезии, переменная число лет, прошедших после ИМ, теряет значимость, однако достоверно усиливает прогностическую значимость модели: $F=17,155$; $p < 0,001$; $R^2=0,427$; (для наличия зоны гипокинезии $\beta= -0,603$; $p < 0,001$; для числа лет после ИМ $\beta= -0,143$; $p=0,219$).

Независимым предиктором, в сочетании с зоной гипокинезии оказался sFasL, проапоптотический фактор, построена регрессионная модель: $F=6,535$; $p=0,007$; $R^2=0,395$; (для наличия зоны гипокинезии $\beta= -0,514$; $p=0,008$; для sFasL $\beta= -0,365$; $p=0,049$).

Диастолическая функция исследована у 76 пациенток: у 25 здоровых женщин и у 51 женщин страдающих ИБС (46 женщин группы позднего постинфарктного периода и 5 женщин в постинфарктном периоде с ранее изученным госпитальным периодом острого ИМ).

Выявлено значимое различие в характере диастолической функции (рисунок 25), она была сохранена у 16 женщин с ИБС (34,8%) и нарушена у 25 женщин (54,3%), и, напротив, у подавляющего большинства женщин без ИБС – у 21 (84,0%) диастолическая функция была сохранена и только у 4 (16,0%) – нарушена ($\chi^2=16,078$, $p < 0,001$).

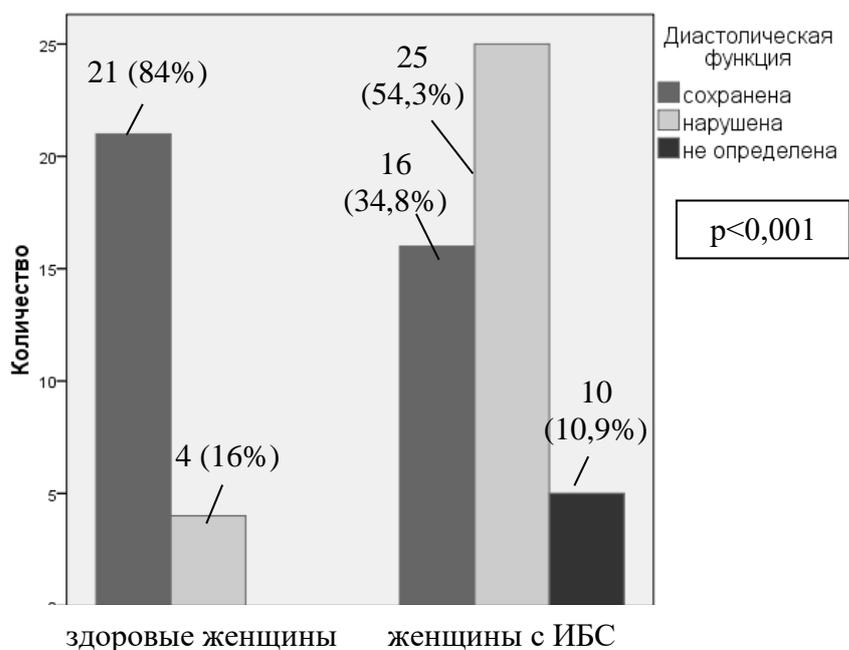


Рисунок 25. Характер диастолической функции ЛЖ у исследуемых женщин с ИБС в постинфарктном периоде и у здоровых женщин

В однофакторной логистической регрессионной модели на совокупной группе (женщины с ИБС и без ИБС) возраст оказался значимым фактором, влияющим на диастолическую функцию ЛЖ, $\text{Exp}(B)$ 1,117 (95% ДИ 1,041-1,197), $p=0,002$.

В модели множественной логистической регрессии прогностическая значимость улучшается при введении, наряду с возрастом, переменной группа исследуемых женщин (для возраста $\text{Exp}(B)$ 1,087 (95% ДИ 1,008-1,175), $p=0,031$), (для группы исследуемых $\text{Exp}(B)$ 3,373 (95% ДИ 0,839-13,564), $p=0,087$). Однако возраст остается фактором, достоверно влияющим на состояние диастолической функции ЛЖ.

Выявлен линейный тренд значений толщины задней стенки ЛЖ (F=35,276; p<0,001) (рисунок 26) и ИММЛЖ (F=27,988; p<0,001) (рисунок 27) в зависимости от числа компонентов метаболического синдрома.

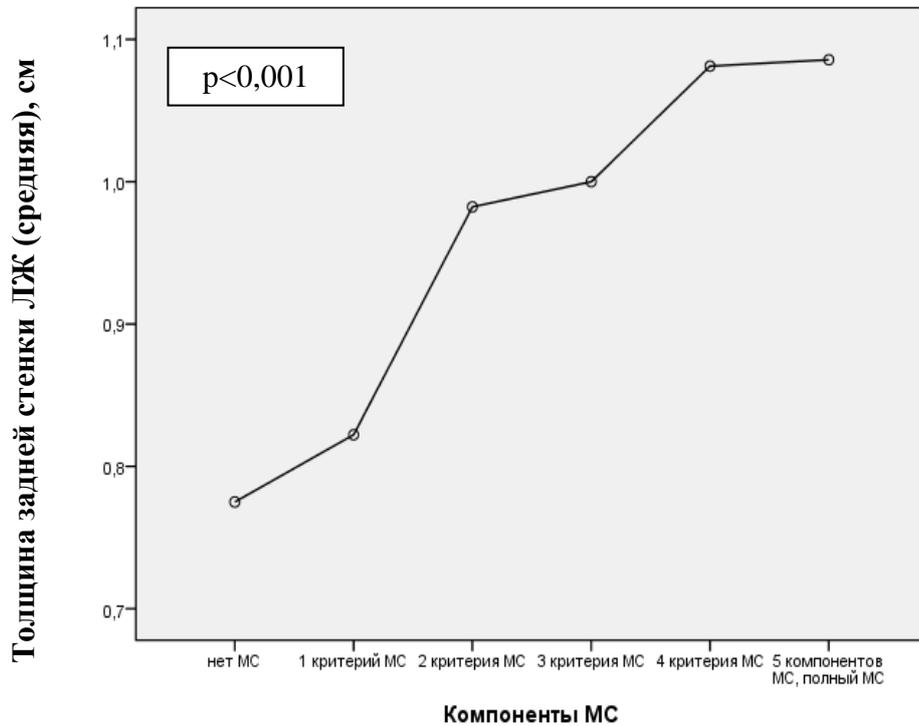


Рисунок 26. Толщина задней стенки ЛЖ в зависимости от числа компонентов метаболического синдрома у исследуемых групп женщин.

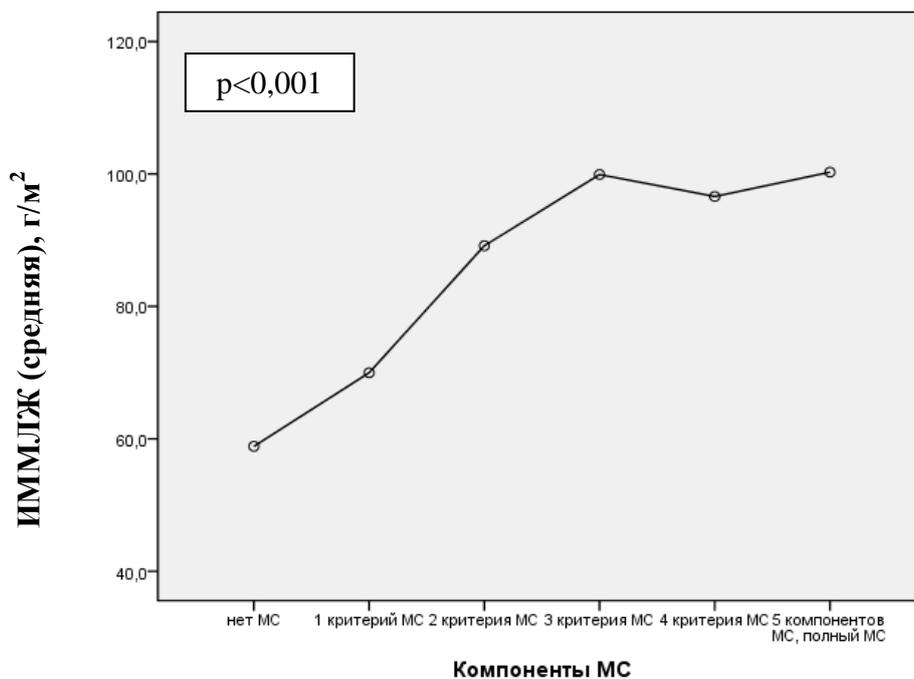


Рисунок 27. ИММЛЖ от зависимости от числа компонентов метаболического синдрома у исследуемых групп женщин.

ИММЛЖ оказался также ассоциированным с уровнем сывороточного креатинина ($r_{sp.} = 0,244$; $p=0,040$) и рСКФ ($r_{sp.}=-0,336$; $p=0,004$).

На совокупной группе женщин (с ИБС и без ИБС) выявлен линейный тренд (отрицательный) значений рСКФ (рисунок 28) в зависимости от числа компонентов МС ($F=13,790$; $p<0,001$).

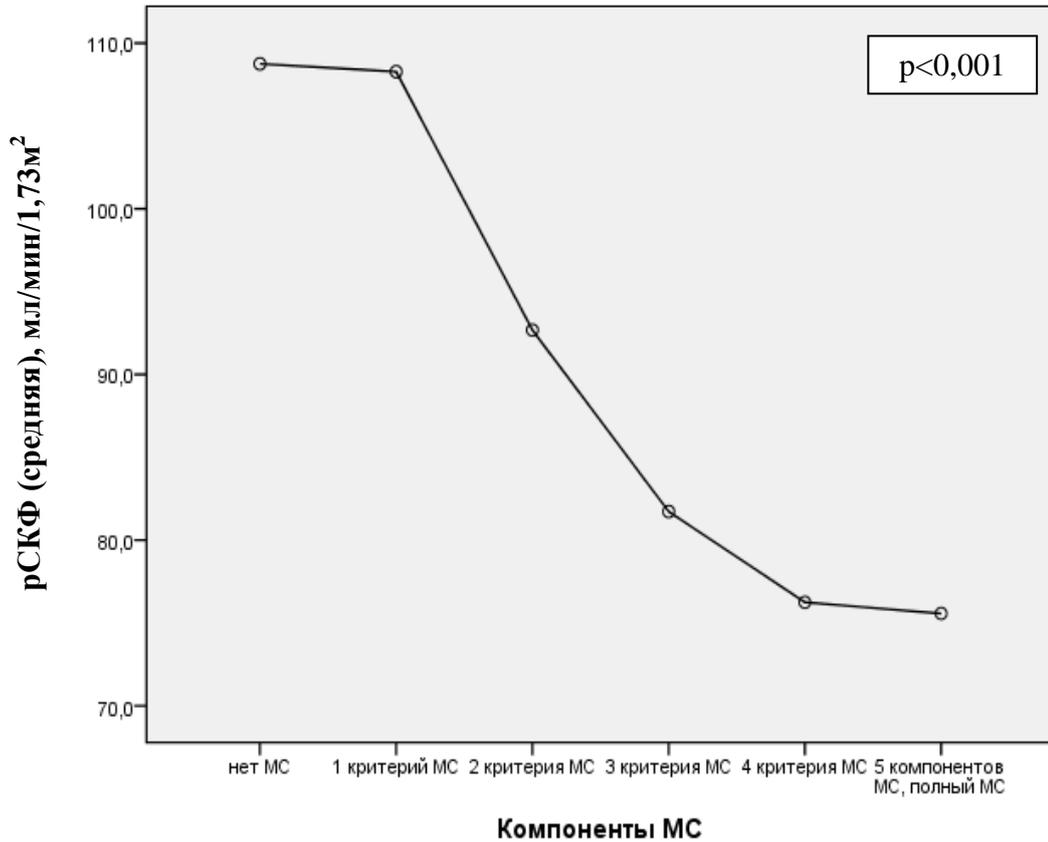


Рисунок 28. рСКФ в зависимости от числа компонентов МС ($F=13,790$; $p<0,001$) у женщин с ИБС и без ИБС.

Множественный линейный регрессионный анализ выявил, что значимыми предикторами рСКФ оказались группа исследуемых (здоровые женщины и женщины с ИБС) и число компонентов МС (параметры модели: $F=22,271$; $p < 0,001$; $R^2=0,304$; $\beta = -0,435$; $p < 0,001$; $\beta = -0,189$; $p=0,048$).

При корректировке на возраст значимым остался только фактор – группа исследуемых (есть постинфарктный кардиосклероз/нет ИБС): $\beta = -0,394$; $p=0,003$. Изучены исходы острого ИМ у женщин, которые перенесли 1-й ИМ в возрасте до 55 лет (таблица 22).

Таблица 22. Частота повторной реваскуляризации у женщин в позднем постинфарктном периоде

Вид реваскуляризации	Число женщин	%
Не проводилась	42	91,3
ЧКВ	3	6,5
АКШ	1	2,2
Итого	46	100

Исследованы 45 женщин в разные сроки позднего постинфарктного периода: Me (Q25-Q75) – 2,5 (1; 6) лет, за исключением одной женщины, которая выбыла из исследования (отказ от дальнейшего участия по семейным обстоятельствам). Стоит отметить, что 20% женщин имели признаки ХСН до развития 1-го ИМ. Несмотря на медиану 2,5 года, после ИМ все женщины имели ХСН, причем 64,4% – застойную (II А и II Б ст. по классификации Василенко-Стражеско) (таблица 23).

Таблица 23. Распределение женщин в позднем постинфарктном периоде (n=45) по ФК ХСН и стадиям ХСН

ФК ХСН	Число женщин, %	Стадия ХСН	Число женщин, %
ФК 1	8 (17,8%)	Стадия I	16 (35,6%)
ФК 2	33 (73,3%)	Стадия II А	28 (62,2%)
ФК 3	4 (8,9%)	Стадия II Б	1 (2,2%)
Итого	45 (100%)	Итого	45 (100%)

Повторный ИМ случился у 6 женщин, у двух – на первом году после первичного ИМ, у одной – через год, у двух – через 4 года и у одной – через 12 лет.

Методом логистической регрессии определен предиктор повторного ИМ – сахарный диабет (СД) (таблица 24).

Таблица 24. Предиктор развития повторного ИМ у молодых женщин – СД

	В (SE)	Exp (В)	95% ДИ для Exp (В)		Р
			Нижний	Верхний	
Константа	-2,663 (0,597)				<0,001
СД	1,969 (0,926)	7,167	1,168	43,967	0,033

Примечание. $R^2=0,075$ (Кокса и Снелла); $R^2=0,150$ (Нэйджелкерка).

Методом логистической регрессии определен предиктор повторных коронарных событий – повторного ИМ и/или повторной реваскуляризации миокарда – МПО. МПО использован для создания прогностического теста для оценки риска повторных коронарных событий (повторный ИМ и/или повторная реваскуляризация миокарда) у женщин в позднем постинфарктном периоде (рисунок 29).

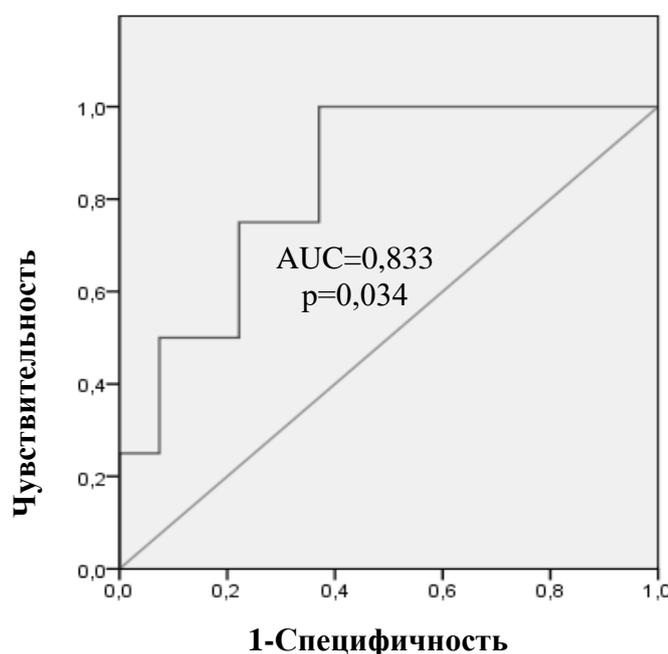


Рисунок 29. ROC-кривая для прогнозирования повторных коронарных событий у молодых женщин в позднем постинфарктном периоде. Площадь под ROC-кривой для МПО: 0,833 (95% ДИ 0,652 – 1,000), $p=0,034$. Точка разделения – 3450 пг/мл. Чувствительность 75% Специфичность – 77,8%.

Таким образом, МПО способствует дисфункции эндотелия, эрозированию и дестабилизации атеросклеротических бляшек и, по нашим данным, ассоциирована с риском развития повторных коронарных событий у молодых женщин в постинфарктном периоде.

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

Эпидемиологический анализ последних десятилетий свидетельствует о росте ИБС у молодых женщин, что происходит, скорее всего, из-за неблагоприятного образа жизни [89]. Отмечено также увеличение числа случаев ОКС у относительно молодых женщин во Франции и Германии по неизвестным пока причинам [89-90]. У молодых женщин с ИМ с подъёмом ST частота скорректированной госпитальной смертности почти в 2 раза выше, чем у мужчин того же возраста [75, 116].

Эта тенденция находит отражение и в статистике ОКС г. Архангельска. В последние годы в структуре всех больных, поступивших с диагнозом ОКС в отделение неотложной кардиологии ГБУЗ Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич» женщины в возрасте ≤ 55 лет составляли около 5% [35]. Наметилась отчетливая тенденция к снижению госпитальной летальности от всех форм ОКС за три года как общей (с 8,4 % за 2010 г. до 4,9 % за 2012), так и по возрастным группам среди мужчин и женщин старше 55 лет. Однако летальность в группе молодых женщин до 55 лет остается неизменной (3 % в 2010 г., 5 % в 2011г., 4,5 % в 2012г.) [35].

В нашем исследовании у женщин в возрасте до 55 лет с ИМ выявлена высокая частота дислипидемий, ожирения, курения, ранней менопаузы. Подобные сведения получены и другими авторами, было показано, что при сравнении факторов риска в двух группах женщин старше и моложе 55 лет одинаково часто встретились АГ и ожирение. СД и инфаркт головного мозга в анамнезе чаще регистрировались у женщин старше 55 лет, а курение – значимо чаще у молодых пациенток до 55 лет [17].

Осложнённое течение ИМ наблюдалось у 42% пациенток. В работе Н.С. Третьяковой и соавт. (2013) осложнённое течение ИМ наблюдается

одинаково часто у женщин молодого и среднего возраста (47-43%), и эти данные совпадают с полученным нами процентом осложнений [39].

Сниженная систолическая функция ЛЖ в госпитальный период отмечена у 19% женщин, сердечная недостаточность ФК 2-4 – у 69%. Оценка течения острого ИМ у молодых мужчин выполнена в г. Архангельске в 2012 г., было показано, что в госпитальный период перед выпиской из клиники 50% мужчин имели ХСН ФК 2 [50]. При сопоставлении этого исследования с полученными нами данными оказалось, что частота женщин молодого возраста с ХСН в госпитальном периоде больше, чем мужчин. В исследовании VALIANT также риск сердечной недостаточности после ИМ был выше у женщин, чем у мужчин [134]. У молодых женщин (до 60 лет) с ИМ с подъемом сегмента ST частота госпитальной смертности приблизительно в 2 раза была выше, чем у мужчин сходной возрастной группы [148].

По результатам нашего исследования факторами риска повторного ИМ оказались ожирение ($\text{ИМТ} > 30,6 \text{ кг/м}^2$) и сахарный диабет (ОШ – 7,17). Последние литературные сведения свидетельствуют о том, что прогрессирование заболевания после ИМ не вполне понятно. Риск последующих сердечно-сосудистых событий у пациентов, выписанных после ИМ описан на основе регистра в Швеции [68]. Это было ретроспективное когортное исследование отражающее данные смертности, осложнений и лечения по национальному регистру Швеции. Представлено 108315 больных, поступивших в госпиталь с первичным ИМ за период с 1 июля 2006 г. по 30 июня 2011 г. (индексный ИМ), 97254 (89,8%) были живы спустя неделю после выписки и были включены в исследование. Первичная композитная конечная точка риска не фатального ИМ, не фатального инсульта или сердечно-сосудистой смертности была оценена для первых 365 дней после индексного ИМ. Композитный риск конечной точки был 18,3 в течение первых 365 дней после индексного ИМ. Возраст [60–69 vs. 60 лет: HR (95% CI): 1,37 (1,30–1,45); 70–79 vs. 60 лет: 2,13 (2,03–

2,24); 80 vs. 60 лет: 3,96 (3,78–4,15)], ИМ в анамнезе [1,44 (1,40–1,49)], инсульт [1,49 (1,44–1,54)], диабет [1,37 (1,34–1,40)], сердечная недостаточность [1,57 (1,53–1,62)] и отсутствие реваскуляризации при индексном ИМ [1,88 (1,83–1,93)] были (каждый из них) независимо ассоциированы с высоким риском ишемических событий или смерти. Для пациентов без события комбинированной конечной точки в течение первых 365 дней, композитный риск конечной точки был 20,0% в последующие 36 месяцев [68].

Результаты этого исследования показали, что в Шведской популяции один из пяти пациентов, выписанных с ИМ, имел последующее сердечно-сосудистое событие (ИМ, инсульт, сердечно-сосудистую смерть) в первые 365 дней после индексного ИМ. Риск для сердечно-сосудистого события был значимо ассоциирован с возрастом, историей заболевания (диабет, предшествующий ИМ, инсульт, нестабильная стенокардия или сердечная недостаточность) и использованием реваскуляризации для индексного ИМ [68].

В госпитальный период ИМ в нашей работе функция почек была хуже у женщин с нарушенной толерантностью к глюкозе и СД по сравнению с пациентками с нормальным углеводным обменом (pСКФ $77,4 \pm 21,5$ против $92,6 \pm 25,3$ мл/мин/1,73м², $p=0,037$; сКр $81,7 \pm 27,0$ против $64,8 \pm 15,6$ мкмоль/л, $p=0,035$). Оказалось, что pСКФ была ниже у пациенток, которым не проводилась реперфузия (сКр $85,7 \pm 26,9$ против $62,3 \pm 13$ мкмоль/л, $p=0,001$; СКФ $73,6 \pm 22,7$ против $94,9 \pm 24,2$ мл/мин/1,73м², $p=0,017$) и при осложнённом течении ИМ ($p=0,003$ для различия по сКр). Выявлена связь осложнений с фактом выполнения или отсутствия реперфузионной терапии. Таким образом, полученные нами результаты относительно риска осложнений в зависимости от использования реваскуляризации согласуются со Шведским регистром, данные которого представлены выше [68], где отмечена связь использования реваскуляризации для индексного ИМ с повторными коронарными

событиями. Отсутствие реперфузионной терапии отрицательным образом сказывается на течении раннего и позднего постинфарктного периодов.

Итак, у молодых женщин с ИМ выявлены кардиоренальные взаимосвязи. Функция почек зависит от возраста и тактики лечения (проведения реперфузионной терапии). Функциональное состояние почек ухудшает наличие нарушений углеводного обмена. Именно женщины более часто, чем мужчины показывают изолированную нарушенную толерантность к глюкозе, которая имеет распространенность до 40% у пожилых жительниц Европы и всегда ассоциируется с высоким сердечно-сосудистым риском. Определение этой стадии предиабета и инициация превентивных мер рекомендуется [81, 86]. Измерение глюкозы натощак и гликированного гемоглобина в комбинации или оральные тесты толерантности к глюкозе для того, чтобы определить распространенность диабета или нарушенной толерантности к глюкозе рекомендуется всем больным с ИБС, но выполнение орального теста толерантности к глюкозе особенно важно для женщин.

По результатам КАГ у больных ИБС на Европейском Севере России (г. Архангельск) за трехлетний период (2000-2002) обструктивное поражение эпикардальных коронарных артерий установлено у 1045 пациентов, что составило 78,5 % от числа обследованных. У 21,5% не было поражения коронарных артерий [34]. В нашем исследовании, которое проведено в той же больнице в 2008 г. частота выполнения КАГ у женщин до 55 лет от числа всех исследований составила 5,7% от числа исследований, выполненных женщинам – 22,7%. У 32,5% женщин не было поражения коронарного русла при анализе КАГ. ОКС, ИМ с подъемом ST или ИМ без подъема ST без поражения эпикардальных коронарных артерий или структурных изменений сердца встречаются более часто у женщин, чем у мужчин [140]. В частности, более молодые женщины с ОКС могут иметь открытые коронарные артерии с эрозиями бляшки и дистальными эмболиями, а не с разрывом бляшки и формированием тромба

[86, 158]. Тяжелое поражение 3-х коронарных артерий имело место у 15% молодых пациенток. Из 57 выявленных поражений коронарных артерий было 10 случаев окклюзий и 16 – стенозов более 75%, что способствует формированию гибернирующего миокарда и ремоделированию ЛЖ. В этой возрастной группе одинаково часто выполнялись как плановые, так и срочные ЧКВ.

J. Saw et al. (2014) [112] опубликовала подобное, но более масштабное ретроспективное исследование всех КАГ женщин в возрасте до 50 лет, которые были выполнены в госпитале Ванкувера (Канада) с 01.12.2009 г. по 30.11.2011 г. Из 7605 выполненных КАГ, 177 исследований (2,3%) были проведены женщинам до 50 лет ($45,4 \pm 4,9$ лет, пределы 31-50 лет), 76 из 177 (42,9%) имели ОКС, и 66 были тропонин-позитивными. 97 (54,8%) женщин имели нормальные артерии, 54 (30,5%) были с атеросклеротической коронарной болезнью сердца (АКБС), 23 (13,0%) имели не атеросклеротическую коронарную болезнь сердца (НКБС), и у 3 (1,7%) этиология была не ясна. Из тех, у кого была НКБС, спонтанная диссекция коронарной артерии наблюдалась у 16 (все тропонин-позитивные) и 13 из 16 имели некоронарную фибромускулярную дисплазию (ФМД), и 2 имели подозрение на коронарную ФМД (были нерегулярные «чётки» на протяжении артерии). Коронарный васкулит предполагался у 2 и 5 имели коронарную эктазию. Среди женщин с ИМ (66/177), 19 (28,8%) имели нормальные коронарные артерии (3 – кардиомиопатию Такотцубо), 24 (36,4%) имели АКБС, 20 (30,3%) имели НКБС, 16 (24,2%) имели спонтанную диссекцию коронарной артерии, у 3 – неуточненную этиологию. Таким образом, заключают авторы работы [112], что спонтанная диссекция коронарной артерии у молодых женщин является причиной 24% всех ИМ. Эти данные подтверждают актуальность нашего выбора исследовать маркеры апоптоза у молодых женщин и сопоставлять их не только с поражением коронарных артерий, но и с гестозами в репродуктивном анамнезе.

Хотя женщины моложе 55 лет составляют около 5% от всех пациентов, госпитализированных по поводу острого ИМ, летальность в этой группе выше, чем у мужчин соответствующего возраста [16]. Представляет интерес, что эта тенденция сохраняется и у женщин, которые подвергаются хирургической реваскуляризации миокарда. По данным И.И. Чернова (2003) [46] частота периоперационного ИМ (5 тип ИМ) после операции АКШ и летальность от этого осложнения также выше у женщин, по сравнению с мужчинами [16, 46].

Кроме того, оказалось, что выжившие после ИМ женщины имеют риск смерти на 50% выше, чем мужчины в течение 2 лет после острого ИМ [66]. Несмотря на эти факты, молодые женщины были объектом исследования в немногочисленных работах.

Пациенты, перенесшие ОКС, в том числе ИМ, имеют высокий риск развития повторных инфарктов, нарушений ритма, сердечной недостаточности, внезапной смерти.

В настоящее время ведется поиск новых маркеров, в том числе лабораторных, и уточнение роли известных, имеющих высокую предсказательную ценность в отношении риска развития фатальных и не фатальных осложнений, течения заболевания, мониторинга результатов лекарственной терапии у больных в периоды обострения ИБС и после стабилизации состояния. Представляет интерес определение значимости маркеров сосудистого воспаления у молодых женщин, имеющих худший прогноз после перенесенного ИМ по сравнению с мужчинами. В литературе есть указания на гендерные различия уровней и предсказательной роли ряда биомаркеров, что требует дальнейшего их изучения в когорте женщин.

Нами были определены уровни МПО, PAPP-A и растворимых маркеров апоптоза (sFas, sFasL) у женщин с перенесенным инфарктом миокарда в возрасте до 55 лет.

sFasL в группе ИБС составил 26,9 (24,5;29,2) пг/мл и был ниже, чем у здоровых женщин – 30,4 (24,0;36,2) пг/мл, $p=0,018$. sFas в группе ИБС был 106,4 (63,8;156,0) vs. 12,8 (7,1;49,6) пг/мл в группе женщин без ИБС, $p<0,001$. Выявлена корреляционная зависимость между числом компонентов МС и sFas (r sp. 0,413; $p<0,001$). sFas оказался корреляционно связан с уровнями триглицеридов (r sp. 0,270; $p=0,020$) (рисунок 9) и глюкозы (r sp. 0,267; $p=0,036$).

Напротив, sFasL был ассоциирован с уровнями общего ХС (r sp. 0,392; $p=0,001$), ХС ЛПНП (r sp. 0,366; $p=0,001$), и ХС ЛПВП (r sp. 0,361; $p=0,001$). Подобная связь между sFasL и ХС ЛПВП была показана в работе, выполненной на группе молодых мужчин с ИМ в г. Архангельске [10, 49].

В регрессионной модели ($F=19,8$; $p <0,001$; $R^2=0,676$) установлена зависимость sFas от возраста ($p=0,040$), ОТ ($p=0,008$), гликемии ($p=0,001$), АГ ($p=0,004$).

Повторный ИМ наблюдался у 6 женщин (12,8%): в 2 случаях (33,3%) - до года после первого ИМ, у 2 пациенток (33,3%) - через 4 года после первого ИМ, у 1 (16,7%) - через год после первого ИМ и ещё у 1 женщины (16,7%) - через 12 лет после первого ИМ. МПО и sFas были выше у женщин с повторным инфарктом миокарда ($p=0,042$).

Также выявлена отрицательная корреляционная связь между pСКФ и sFas (r sp.= -0,368, $p=0,005$), а также pСКФ и МПО (r sp.= -0,270, $p=0,044$). Определена зависимость sFas от числа лет, прошедших после ИМ: $F=5,379$; $p=0,030$; $R^2=0,190$; (для числа лет после ИМ $\beta=0,435$ $p=0,030$).

Таким образом, выявлены множественные взаимосвязи биомаркеров эндотелиальной дисфункции и апоптоза с традиционными факторами риска у молодых женщин с ИБС. Сходные связи сигнальных молекул апоптоза с метаболическим статусом пациентов были показаны на группе молодых мужчин с ИМ [49].

Проведено сравнение уровней sFas в зависимости от числа пораженных коронарных артерий с гемодинамически значимыми

стенозами. Эта зависимость sFas от числа пораженных артерий определена в виде регрессионной модели: $F=15,567$; $p=0,001$; $R^2=0,374$; (для числа пораженных коронарных артерий $\beta=0,612$ $p=0,001$).

Парадигма уязвимого пациента в настоящее время широко поддерживается в проблеме атеросклероза [85, 115], и основана на общей концепции, что атеросклероз является системным заболеванием. Это дает возможность оценить степень атеросклероза в специфической артерии, для того, чтобы уточнить уязвимость пациента в плане развития жизнеугрожающих клинических событий. В сочетании с широко принятым мнением об атеросклерозе как о хронической воспалительной болезни [115, 130] эта концепция привела к серии новых подходов к оценке риска сердечно-сосудистых событий. Эти подходы в своем большинстве фокусируются на определении сывороточных уровней маркеров воспаления, тромбогенности крови, которые коррелируют с коронарной болезнью сердца [115]. Эти маркеры используются для определения уязвимости (предрасположенности больного) к кардиоваскулярным событиям в ближайшем будущем. От факторов риска на основе популяционного риска к индивидуализированной стратификации риска: на протяжении прошлых 60 лет число «традиционных» сердечно-сосудистых факторов были найдены, включая возраст, пол, ИМТ, АГ, диабет, курение, липидный профиль и семейный анамнез преждевременной коронарной болезни, в настоящее время продолжается поиск биомаркеров уязвимой бляшки [86].

Нами путем логистической регрессии и построения ROC-кривой предложен диагностический тест с использованием sFas. Площадь под ROC-кривой для sFas: 0,860 (95% ДИ 0,775 – 0,945), $p < 0,001$. Точка разделения – 60,6 пг/мл. Чувствительность 80,6%. Специфичность – 84,1%. Данная модель получена на небольшой выборке женщин, научное направление является перспективным и может быть воспроизведено в более крупном исследовании в будущем.

Одной из возможных причин роста заболеваемости ИБС у женщин, помимо снижения концентрации половых гормонов, в том числе эстрогена, считается влияние разнообразных репродуктивных параметров, особенно в сочетании с классическими факторами риска. В качестве механизма реализации таких влияний рассматривают вероятное развитие эндотелиальной дисфункции. Женщины имеют более часто компоненты вазореактивности, такие как спазм и эндотелиальная дисфункция [78, 144]. Причиной ОКС является спонтанная диссекция коронарной артерии, которая встречается преимущественно у женщин, наиболее часто между 45 и 60 годами, преимущественно при беременности или в раннем послеродовом периоде и может быть обусловлена гормональными изменениями [114]. Это может относиться к фибромускулярной дисплазии, воспалительным /иммунологическим болезням, и соединительно-тканым заболеваниям [140].

На сегодняшний день доказана несомненная роль Fas-опосредованного апоптоза в развитии ИБС [49, 56, 78]. Представляет интерес поиск взаимосвязей между особенностями репродуктивного анамнеза и активностью процесса апоптоза у женщин. Выявлена активация Fas-опосредованного апоптоза у женщин с перенесенным ИМ в возрасте до 55 лет, более выраженная в случае гестоза при беременности в анамнезе. Основной компонент МС, ОТ, ассоциирован с гестозом и ИММЛЖ, отражающим ремоделирование ЛЖ.

В последние годы прослеживается тенденция к увеличению заболеваемости ИМ среди женщин в молодом возрасте, причём ИБС у них отличается бессимптомным, агрессивным и быстрым течением [44]. Результаты исследований показывают более низкие показатели качества жизни у женщин с ИБС, преимущественно в старших возрастных группах по сравнению с мужчинами того же возраста, что во многом связано с наличием тяжелой сопутствующей патологии, психологической составляющей [13, 134]. Однако в литературе недостаточно отражены

аспекты качества жизни у молодых пациенток с различными формами ИБС.

К настоящему времени накоплены многочисленные данные о значительном влиянии острого и хронического психосоциального стресса, в том числе, тревоги и депрессии на развитие и исходы ИМ, доказана связь психического статуса больных после острого ИМ с долговременным прогнозом. Вместе с тем, если для мужчин значимость психосоциальных факторов рассматривается как определенная, то в отношении женщин этого нельзя сказать однозначно в связи с малым числом исследований в женской популяции [67].

Оценка качества жизни и выраженности тревожно-депрессивных расстройств особенно у женщин, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте и имеющих худший отдалённый прогноз, является необходимым критерием эффективного лечения и реабилитации в позднем постинфарктном периоде [155].

Отмечено снижение качества жизни в исследуемых группах, как по физическому, так и по психическому компонентам здоровья. Однако достоверно значимые межгрупповые различия получены только по физическому компоненту здоровья, что согласуется с данными литературы о неоднозначном влиянии психосоциальных факторов на отдалённый прогноз у женщин в постинфарктном периоде [122].

Анализ обеих групп женщин по опроснику HADS не выявил достоверных различий по уровню тревоги и депрессии у женщин и в подавляющем большинстве случаев показал отсутствие у них тревожно-депрессивных расстройств. В постинфарктном периоде женщины чаще находились в состоянии выраженной тревоги – 14 (32%), чем депрессии – 9 (20,4%). При этом депрессия у них преимущественно протекала в скрытой форме.

Результаты клинико-эпидемиологических исследований КОМПАС и КООРДИНАТА по изучению депрессивных расстройств в

общесоматической практике [33], показали, что депрессия у пациентов после перенесенного ИМ развивается в 54% случаев, что выше, чем полученные нами данные на группе женщин до 55 лет. Тревожные расстройства, по данным разных авторов, среди больных ИБС выявляются почти у 20 % пациентов, в нашем исследовании процент женщин с перенесенным ИМ и тревожными расстройствами был выше и составил 32%.

На всей группе женщин определена зависимость депрессии (баллы, по шкале HADS) от физического компонента здоровья (баллы) и психического компонента здоровья (баллы) в виде регрессионной модели: $F=19,864$; $p < 0,001$; $R^2=0,438$; (для физического компонента $\beta = -0,400$; $p=0,001$; для психического компонента $\beta = -0,381$; $p=0,002$). Также выявлена однофакторная регрессионная зависимость депрессии (баллы, по шкале HADS) от ОТ: $F=4,251$; $p=0,042$; $R^2=0,063$; (для ОТ $\beta = 0,251$; $p=0,042$).

На величину физического компонента здоровья оказывали влияние возраст ($\beta = -0,423$, $p < 0,001$), ОТ ($\beta = -0,323$, $p < 0,001$), число компонентов МС ($\beta = -0,360$, $p < 0,001$), группа больных ($\beta = -0,320$, $p=0,001$). Далее в ходе множественного линейного регрессионного анализа было изучено влияние данных предикторов после корректировки на потенциальные вмешивающиеся факторы. Статистически значимое влияние не сохранилось ни для одного из отобранных факторов на величину физического компонента здоровья при значимости самой модели ($F=3,713$, $p=0,008$; $R^2 = 0,163$) при анализе всей группы женщин.

Предпринята попытка найти предикторы ухудшения физического компонента здоровья для группы женщин в позднем постинфарктном периоде. Посредством корреляционного анализа у женщин с ИБС обнаружена обратная корреляционная связь между уровнем физического компонента здоровья и возрастом ($r_{sp} = -0,334$, $p=0,025$), а также ФК ХСН ($r_{sp} = -0,509$, $p < 0,001$) и депрессией ($r_{sp} = -0,368$, $p=0,014$). Получена зависимость выраженности депрессии (в баллах) от ФК ХСН ($\beta = 0,509$,

$p < 0,001$). Для женщин с ИБС построена прогностическая модель зависимости физического компонента качества жизни пациенток, перенесших ИМ в молодом возрасте от возраста, ФК ХСН по NYHA, выраженности депрессии. ФК ХСН явился фактором, оказывающим независимое влияние на снижение физического здоровья ($p = 0,029$) при коррекции модели на возраст.

Таким образом, развитие и прогрессирование ХСН у пациенток с постинфарктным кардиосклерозом, вне зависимости от возраста, оказывает негативное влияние на качество жизни и влечёт за собой развитие депрессивных расстройств. В нашем исследовании установлено, что предикторами депрессии является снижение физического и психического компонента здоровья. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы: женщины показывают ухудшение качества жизни после постановки диагноза ХСН и более часто выявляют депрессию [117]. В связи с высокой распространенностью депрессии у женщин с ХСН, систематический скрининг может быть предпринят.

Ремоделирование сердца у женщин и мужчин. Женские сердца меньше по размерам в здоровом состоянии. Вследствие стресса, т.е. перегрузки нагрузкой или давлением, у женщин развивается концентрическая гипертрофия с более маленькой внутренней полостью и относительно большей толщиной стенки, чем у мужчин, тогда как у мужчин в основном более легко развивается эксцентрическая ГЛЖ, увеличенный ударный объем и дилатация [23, 143].

Определена частота различных вариантов ремоделирования ЛЖ у женщин, страдающих ИБС и без ИБС и симптомного атеросклероза. У женщин без ИБС, несмотря на молодой возраст и низкий/промежуточный риск по SCORE и преобладание нормальной геометрии ЛЖ (64%), у 34% выявлено ремоделирование ЛЖ, у женщин с ИБС преобладает эксцентрическая геометрия ЛЖ. У женщин с эксцентрической ГЛЖ уровень PAPP-A оказался выше, чем у женщин с нормальной геометрией.

Выявлена зависимость ИММЛЖ ($F=22,784$; $p < 0,001$; $R^2=0,509$) от ОТ $\beta= 0,384$; $p=0,001$; возраста $\beta= 0,315$; $p=0,036$; наличия ИБС $\beta= 0,178$; $p=0,176$. У женщин с перенесенным ИМ с зубцом Q была ниже ФВ ЛЖ, больше КСР ЛЖ, что характеризует снижение систолической функции ЛЖ и меньше ОТС ЛЖ. Остальные эхокардиографические показатели значимого различия не имели.

У женщин с постинфарктным кардиосклерозом и наличием зоны гипокинезии ниже ФВ ЛЖ, больше КДО и КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, размер ЛП, меньше толщина МЖП и ОТС ЛЖ. Выявлена зависимость ФВ ЛЖ от числа лет, прошедших после ИМ: $F=4,430$; $p=0,041$; $R^2=0,086$; (для числа лет после ИМ $\beta= -0,293$; $p=0,041$). После введения в регрессионную модель независимой переменной – наличие/отсутствие зоны гипокинезии, переменная число лет, прошедших после ИМ, теряет значимость, однако достоверно усиливает прогностическую значимость модели ($F=17,155$; $p < 0,001$; $R^2=0,427$; (для наличия зоны гипокинезии $\beta= -0,603$; $p < 0,001$; для числа лет после ИМ $\beta= -0,143$; $p=0,219$). Независимым предиктором ФВ ЛЖ, в сочетании с зоной гипокинезии оказался sFasL, проапоптотический фактор, построена регрессионная модель: $F=6,535$; $p=0,007$; $R^2=0,395$; (для наличия зоны гипокинезии $\beta=-0,514$; $p=0,008$; для sFasL $\beta= -0,365$; $p=0,049$).

Полученный нами факт согласуется с литературными данными. Показано, что медиаторы Fas-системы опосредуют развитие ИБС и ее осложнений [57]. Апоптоз может происходить под воздействием гипоксии при ишемическом или реперфузионном повреждении миокарда, а также имеет место при перерастяжении стенок ЛЖ, например, при кардиомиопатии и постинфарктном ремоделировании сердечной мышцы [88]. Апоптоз кардиомиоцитов развивается в областях, снабжаемых частично окклюзированной коронарной артерией в гибернирующем миокарде [56]. В работе отечественных авторов Е.Н. Березиковой с соавт. (2012) было показано, что sFasL был повышен и нарастает у пациентов с ХСН в случае прогрессирования сердечной недостаточности и снижется у

больных с уменьшением тяжести ХСН [9]. Делается заключение, что определение sFasL может быть рекомендовано для раннего прогнозирования тяжести и характера течения ХСН.

Диастолическая функция исследована у 76 женщин, у 25 из контрольной группа и 51 женщины страдающих ИБС.

Выявлено значимое различие в характере диастолической функции, она была сохранена у 16 женщин с ИБС (34,8%) и нарушена - у 25 женщин (54,3%), напротив, у подавляющего большинства здоровых женщин – 21 (84,0%) диастолическая функция была сохранена и только у 4 (16,0%) – нарушена ($p < 0,001$).

В однофакторной модели на совокупной группе (основная и контрольная) возраст оказался значимым фактором, влияющим на диастолическую функцию ЛЖ ($\text{Exp}(B)$ 1,117 (95% ДИ 1,041-1,197), $p=0,002$).

В модели множественной логистической регрессии прогностическая значимость улучшается при введении, наряду с возрастом, переменной группа исследуемых женщин (для возраста $\text{Exp}(B)$ 1,087 (95% ДИ 1,008-1,175), $p=0,031$), (для группы исследуемых $\text{Exp}(B)$ 3,373 (95% ДИ 0,839-13,564), $p=0,087$). Однако возраст остается достоверно влияющим фактором на состояние диастолической функции ЛЖ.

Выявлен линейный тренд значений толщины задней стенки ЛЖ и ИММЛЖ в зависимости от числа компонентов метаболического синдрома. ИММЛЖ оказался также ассоциированным с сывороточным креатинином ($r_{sp.} = 0,244$; $p=0,040$); и рСКФ ($r_{sp.} = -0,336$; $p=0,004$). На совокупной группе женщин (с ИБС и без ИБС) выявлен линейный тренд (отрицательный) значений рСКФ в зависимости от числа компонентов метаболического синдрома ($F=13,790$; $p < 0,001$).

Множественный линейный регрессионный анализ выявил, что значимыми предикторами рСКФ оказались группа исследуемых женщин и число компонентов МС (параметры модели: $F=22,271$; $p < 0,001$; $R^2=0,304$;

$\beta = -0,435$; $p < 0,001$; $\beta = -0,189$; $p = 0,048$). При корректировке на возраст значимым остался только фактор – группа исследуемых женщин ($\beta = -0,394$; $p = 0,003$).

Стоит отметить, что 20% женщин имели признаки ХСН до развития 1-го ИМ. Несмотря на медиану 2,5 года после ИМ все женщины имели ХСН, причем 64,4% – застойную (II А и II Б по классификации Василенко-Стражеско). Известно, что эстрогены снижают катехоламин-индуцированную вазоконстрикцию, способствуют вазодилатации, и могут увеличивать β 2-адренергический рецепторный ответ [135]. Снижение уровня эстрогенов может повышать чувствительность сердца к циркулирующим катехоламинам. Это обсуждается как предполагаемый механизм развития сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса и кардиомиопатии Такотцубо. Большинство клинических проявлений ХСН не различается у женщин и мужчин [80].

Предиктором повторного ИМ в этой выборке женщин оказался СД. Полученные данные согласуются с данными литературы в том плане, что СД стал основным фактором риска ухудшения исходов ИБС и более часто у женщин, чем у мужчин [159].

Роль С-реактивного белка и связь его с системным воспалением и разрывом бляшки достаточно часто обсуждается на страницах научных публикаций [20]. С другой стороны, остается менее изученной роль МПО для стратификации риска, уровни которой выше в случаях эрозий бляшек, что может быть триггером формирования тромбов [131].

Нами построена ROC-кривая, которая дает основание продолжать исследование биомаркера миелопероксидазы (МПО) у молодых женщин в постинфарктном периоде. Получен факт, что значение МПО, превышающее 3450 пг/мл, с чувствительностью 75% и специфичностью – 77,8% определяет риск повторных больших коронарных событий. Полученные нами данные согласуются с современными представлениями о проатерогенных механизмах МПО, таких как окисление липопротеидов

низкой плотности, функциональная инактивация липопротеидов высокой плотности, нарушение функции эндотелия вследствие снижения оксида азота, активация матриксной металлопротеиназы-7, повышение апоптоза сосудистых клеток, которые приводят к эрозированию и нестабильности бляшек [71, 109]. МПО ассоциирована с процессами прогрессирования, распространения атеросклероза и развития его осложнений [109].

В настоящее время показано [85], что разрыв, эрозия бляшки и функциональные повреждения коронарного кровообращения, ответственные за развитие ОКС и идентифицируемые оптической когерентной томографией, ассоциируются с различными биомаркерами и их уровнями. Будущие исследования механизмов, биомаркеров и факторов риска должны привести к более персонализированному и таким образом, более эффективному и безопасному лечению.

Таким образом, концепция индивидуализированной стратификации риска у женщин в возрасте до 55 лет получила развитие в нашей работе. Показаны возможность использования сигнальных молекул апоптоза (sFas и sFasL) для прогнозирования ИБС и ремоделирования ЛЖ со снижением его систолической функции. МПО ассоциирована с риском развития повторных сердечно-сосудистых событий у молодых женщин в постинфарктном периоде.

ВЫВОДЫ

1. У женщин в возрасте до 55 лет с острым инфарктом миокарда отмечается высокая частота дислипидемий, ожирения, курения, ранней менопаузы. Осложнённое течение инфаркта миокарда в госпитальный период наблюдается у 42% пациенток, сниженная систолическая функция левого желудочка – у 19% женщин и более низкая клубочковая функция почек – в случаях отсутствия реперфузионной терапии.

2. При наличии клинических симптомов ишемической болезни сердца у 32,5% женщин в возрасте до 55 лет не было обструктивного поражения коронарных артерий, у остальных – выявлены стенозы, причем у 15% определялось поражение 3-х коронарных артерий, что отражает раннее агрессивное течение атеросклероза.

3. Уровни миелопероксидазы и растворимого Fas-рецептора апоптоза у женщин с перенесенным инфарктом миокарда в возрасте до 55 лет выше, чем у здоровых женщин, имеют связи с классическими факторами риска и могут использоваться для стратификации дополнительного воспалительного риска, ассоциированного с развитием и прогрессированием ишемической болезни сердца.

4. Качество жизни у женщин в возрасте до 55 лет в постинфарктном периоде снижается за счет физического, но не психического компонента здоровья и зависит от выраженности хронической сердечной недостаточности, наличие которой определяют прогноз после перенесенного инфаркта миокарда.

5. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка у женщин в возрасте до 55 лет характеризуется эксцентрическим типом гипертрофии и диастолической дисфункцией в половине случаев, а также снижением систолической функции, что ассоциировано с активностью Fas-опосредованного апоптоза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В клинической практике у женщин моложе 50 лет с классическими факторами риска ИБС и промежуточным риском по системе SCORE, а также гестозом в репродуктивном анамнезе для дополнительной оценки риска полезно определять растворимый Fas-рецептор апоптоза в крови. Значение sFas-рецептора, превышающее 60,6 пг/мл, с чувствительностью 80,6% и специфичностью 84,1% предсказывает риск развития коронарного события, поскольку отражает дисфункцию эндотелия.

2. У женщин, перенесших инфаркт миокарда в возрасте до 55 лет, в позднем постинфарктном периоде предлагается определять уровень МПО в сыворотке крови для прогнозирования повторных коронарных событий. Значение МПО, превышающее 3450 пг/мл, с чувствительностью 75% и специфичностью 77,8% определяет риск повторного инфаркта миокарда и/или повторной реваскуляризации миокарда (ЧКВ, АКШ).

3. Предложена регрессионная модель, позволяющая предсказать ожидаемую величину ФВ ЛЖ через определенное число лет наблюдения: прогнозируемая ФВ = $0,665 - 1$ (есть зона гипокинезии) $\times 0,123 - 0,004$ \times число лет после инфаркта миокарда.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертония
- АКБС – атеросклеротическая коронарная болезнь сердца
- АКШ – аортокоронарное шунтирование
- ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИМ – инфаркт миокарда
- ИММЛЖ – индексированная масса миокарда левого желудочка
- ИМТ – индекс массы тела
- КАГ – коронароангиография
- КДО – конечный диастолический объем
- КДР – конечный диастолический размер
- КСО – конечный систолический объем
- КСР – конечный систолический размер
- ЛЖ – левый желудочек
- ЛП – левое предсердие
- МЖП – межжелудочковая перегородка
- МПО – миелопероксидаза
- МС – метаболический синдром
- НКБС – не атеросклеротическая коронарная болезнь сердца
- ОКС – острый коронарный синдром
- ОТ – окружность талии
- ОТС – относительная толщина стенок
- ОШ – отношение шансов
- ПЖ – правый желудочек
- ПЗ – психический компонент здоровья
- ПП – правое предсердие
- рСКФ – расчётная скорость клубочковой фильтрации
- СД – сахарный диабет
- сКр – сывороточный креатинин

СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СН – сердечная недостаточность
ТЛ – тромболитическая терапия
УО – ударный объем
ФВ – фракция выброса
ФЗ – физический компонент здоровья
ФК – функциональный класс
ФМД – фибромускулярная дисплазия
ХБП – хроническая болезнь почек
ХС – общий холестерин
ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ЭхоКГ – трансторакальное эхокардиографическое исследование
А волна – максимальная скорость позднего пика диастолического наполнения
AUC – площадь под ROC-кривой
ВР – интенсивность боли
DT – время замедления раннего диастолического наполнения
Е волна – максимальная скорость раннего пика диастолического наполнения
GH – общее состояние здоровья
IVRT – время изоволюметрического расслабления
MH – психическое здоровье
PF – физическое функционирование
RE – ролевое эмоциональное функционирование
RP – ролевое функционирование
SF – социальное функционирование
sFas – растворимый Fas-рецептор

sFasL – растворимый Fas-лиганд

VT –жизненная активность

PAPP-A – плазменный белок, ассоциированный с беременностью

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алёхин М. Н. Возможности практического использования тканевого доплера: Лекция 1. Тканевой доплер, принципы метода и его особенности: Основные режимы, методика регистрации и анализ / М.Н. Алёхин // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2002. – № 3. – С. 115–125.
2. Алмазов В. А. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебютом ишемической болезни сердца в разном возрасте / В. А. Алмазов // Кардиология. – 2001. – № 5. – С. 24–29.
3. Аникин В. Факторы риска развития ишемической болезни сердца при инфаркте миокарда у женщин и мужчин / В. Аникин, Т. Николаева, Н. Жуков // Врач. – 2009. – № 12. – С. 62–63.
4. Асташкин Е. И. Ожирение и артериальная гипертония / Е. И. Асташкин, М. Г. Глезер // Проблемы женского здоровья. – 2008. – Т. 3, № 4. – С. 4–12.
5. Беленков Ю. Н. Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход / Ю. Н. Беленков // Сердечная недостаточность. – 2002. – Т. 4, № 1. – С. 161–164.
6. Белов Ю. В. Структурно-геометрические изменения миокарда и особенности центральной гемодинамики при постинфарктном ремоделировании левого желудочка / Ю. В. Белов, В. А. Варакин // Кардиология. – 2003. – № 1. – С. 19–23.
7. Вардугина Н. Г. Уровень оксида азота в крови в зависимости от степени поражения коронарного русла у женщин моложе 55 лет с ИБС / Н.Г. Вардугина, Э. Г. Волкова, Э. Г. Орлова // Терапевт. арх. – 2004. – № 3. – С. 18–23.
8. Васюк Ю. А. Возможности и ограничения эхокардиографического исследования в оценке ремоделирования левого желудочка при ХСН /

- Ю. А. Васюк // Сердечная недостаточность. – 2003. – Т. 2, № 18. – С. 107–110.
9. Влияние апоптоза на течение хронической сердечной недостаточности / Е. Н. Березикова [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2012. – № 4. – С. 54–58.
 10. Влияние воспалительно-метаболического статуса больных и методов миокардиальной реперфузии на сывороточные уровни биомаркера апоптоза растворимого Fas-лиганда в раннем постинфарктном периоде / А.С. Яковлева [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 73–79.
 11. Гуревич М. А. Особенности клинического течения ишемической болезни сердца у женщин / М. А. Гуревич // Актуальные вопр. болезней сердца и сосудов. – 2009. – № 1. – С. 9–15.
 12. Диагностика структурно-геометрических особенностей позднего постинфарктного ремоделирования левого желудочка / Л. А. Бокерия [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2004. – Т. 5, № 3. – С. 31–135.
 13. Женское лицо ишемической болезни сердца: метаболический и психологический статус пациенток разного возраста с острым инфарктом миокарда / О. В. Цыганкова [и др.] // Фундам. исслед. – 2010. – № 11. – С. 133–137.
 14. Зайцева В. В. Взаимосвязь факторов риска ИБС и состояния коронарного русла у женщин репродуктивного возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. В. Зайцева. – М., 2012. – 25 с.
 15. Ибатов А. Д. Влияние тревожных расстройств на течение ишемической болезни сердца / А. Д. Ибатов // Рус. мед. журн. – 2007. – Т. 15, № 20. – С. 1443–1446.
 16. Ишемическая болезнь сердца у женщин: проблемы хирургического лечения / И. И. Чернов [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2001. – № 2. – С. 59–62.

17. К вопросу о факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин и женщин с острым инфарктом миокарда / С. А. Болдуева [и др.] // Профилактикт. и клин. медицина. – 2010. – № 3–4. – С. 67–70.
18. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST у лиц в возрасте до 55 лет / М. Г. Омеляненко [и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2003. – № 4 (42). – С. 36–40.
19. Курочкина О. Н. Течение инфаркта миокарда с позиций гендерных различий: результаты ретроспективного исследования / О. Н. Курочкина, А. А. Спасский, А. Л. Хохлов // Проблемы женского здоровья. – 2012. – Т. 7, № 3. – С. 18–23.
20. Миролюбова О. А. Иммунологические аспекты атеросклероза / О. А. Миролюбова, Л. К. Добродеева. – Архангельск: Сев. гос. мед. ун-т, 2005. – 127 с.
21. Митьковская Н. П. Психоэмоциональный статус и клинико-лабораторная характеристика больных инфарктом миокарда при наличии неблагоприятной кластеризации кардиоваскулярных факторов риска / Н. П. Митьковская // Мед. журн. – 2010. – № 1. – С. 58–62.
22. Мухин Н. А. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек / Н. А. Мухин, В.С. Моисеев, Ж. Д. Кобалава // Терапевт. арх. – 2004. – № 6. – С. 39–46.
23. Пархоменко А. Н. Клинические аспекты постинфарктного ремоделирования левого желудочка / А. Н. Пархоменко, О. И. Иркин, С. П. Кушнир // Доктор. – 2001. – № 4. – С. 36–40.
24. Протопопов А. П. Особенности ремоделирования левого желудочка, ближайшего и отдаленного прогноза у больных, перенесших инфаркт миокарда без зубца Q : дис. ... канд. мед. наук / А. П. Протопопов. – М., 2004. – 152 с.

25. Растворимые формы маркеров Fas-опосредованного апоптоза при сердечной недостаточности / О. В. Орлова [и др.] // Клин. лаб. диагностика. – 2006. – № 9. – С. 38.
26. Рачинский А. И. Эмоциональные нарушения и качество жизни больных, перенесших инфаркт миокарда: дис. ... канд. мед. наук /А.И.Рачинский. – Екатеринбург, 2004. – 116 с.
27. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки /Т.А. Нечесова [и др.] // Мед. новости. – 2008. –№ 11. – С. 7–13.
28. Рябова Т. Р. Ремоделирование левого желудочка в ранние и поздние сроки переднего инфаркта миокарда / Т. Р. Рябова, В. В. Рябов // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2001. – № 4. – С. 66–69.
29. Сегментарная систолическая и диастолическая функции левого желудочка у практически здоровых лиц (по результатам импульсноволнового тканевого доплеровского исследования) / Е. Н. Павлюкова [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2002. – № 3. – С. 71–76.
30. Серов В. Н. Гестоз: современная лечебная тактика / В. Н. Серов // Фарматека. – 2004. – № 1. – С. 67–71.
31. Слесарева Ю. С. Диагностическое и прогностическое значение уровней РАРР-А и маркеров воспаления у больных ишемической болезнью сердца : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю. С. Слесарева. – М., 2011. – 30 с.
32. Смирнов А. В. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии / А. В. Смирнов // Нефрология. – 2005. – № 9 (3). – С. 7–15.
33. Степанова Е. А. Депрессии при ишемической болезни сердца : дис.... канд. мед. наук / Е. А. Степанова. – М., 2011. – 191 с.

34. Структура поражения коронарного русла у больных ишемической болезнью сердца на Европейском Севере России / А. Н. Шонбин [и др.] // Экология человека. – 2005. – № 6. – С. 11–14.
35. Супрядкина Т. В. Современные тенденции течения острого коронарного синдрома у молодых женщин в условиях урбанизированного Севера (примере г. Архангельска) / Т. В. Супрядкина, В. В. Черепанова, О. А. Миролубова // Экология человека. – 2014. – № 11. – С. 55–60.
36. Суркичин Е. М. Факторы риска развития ишемической болезни сердца у больных с метаболическим синдромом : дис. ... канд. мед. наук / Е. М. Суркичин. – М., 2011. – 154 с.
37. Суховой Н. А. Эндотелиальная дисфункция при остром коронарном синдроме у лиц молодого и среднего возраста : дис. ... канд. мед. наук / Н. А. Суховой. – Иваново, 2003. – 121 с.
38. Сывороточный уровень маркера апоптоза sFas-лиганда и его ассоциации с метаболическим статусом больных инфарктом миокарда / А. С. Яковлева [и др.] // Профилактик. медицина. – 2012. – Т. 15, № 2. – С. 79.
39. Третьякова Н. С. Особенности первичной профилактики инфаркта миокарда у женщин в различных возрастных группах / Н. С. Третьякова, И. А. Леонова, С. А. Болдуева // Кардиосоматика. – 2013. – S1. – С. 99–100.
40. Третьякова Н. С. Особенности течения острого инфаркта миокарда у женщин разного возраста : дис. ... канд. мед. наук / Н. С. Третьякова. – СПб., 2013. – 138 с.
41. Усенов А. В. Новые аспекты диагностики и лечение атеросклероза (по материалам симпозиума) / А. В. Усенов, Е. Ю. Соловьева, Т. Л. Рожкова // Клини. фармакология и терапия. – 2001. – № 3. – С. 69–80.

42. Факторы риска и структура кардиоваскулярной патологии у женщин в климаксе различного генеза / В. В. Скибицкий [и др.] // Проблемы женского здоровья. – 2007. – № 3 (2). – С. 21–28.
43. Хамуев Я. П. Проблемы диастолической дисфункции левого желудочка: определение, патофизиология, диагностика / Я. П. Хамуев // Кардиология. – 2011 – № 11 – С. 71–82.
44. Хирургическое лечение ишемической болезни сердца в молодом возрасте / Л. А. Бокерия [и др.] // Бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2013. – Т. 14, № 5. – С. 77–80.
45. Холдрайт Д. Распространенность, этиология и патогенез ишемической болезни сердца у женщин / Д. Холдрайт // Сердце и метаболизм. – 2002. – № 7. – С. 7–12.
46. Чернов И. И. Аортокоронарное шунтирование у женщин : автореф. дис.... канд. мед. наук / И. И. Чернов. – Архангельск, 2003. – 22 с.
47. Шиллер Н. Б. Клиническая эхокардиография / Н. Б. Шиллер, М.А. Осипов. – М.: Практика, 2005. – 344 с.
48. Эффективность и влияние многофакторного подхода к лечению больных ишемической болезнью сердца после изолированного коронарного шунтирования и его сочетания с геометрической реконструкцией левого желудочка на качество жизни и потребность в госпитализациях (результаты 12-месячного рандомизированного клинического исследования) / Л. А. Бокерия [и др.] // Анналы аритмологии. – 2011. – Т. 8, № 4. – С. 43–53.
49. Яковлева А. С. Клинико-лабораторные ассоциации Fas-опосредованного апоптоза у пациентов с острыми и хроническими формами ишемической болезни сердца / А. С. Яковлева, О. А. Миролюбова // Атеросклероз. – 2013. – Т. 9, № 2. – С. 20 – 28.
50. Яковлева А. С. Профиль риска и постинфарктное ремоделирование миокарда у молодых больных : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. С. Яковлева. – Архангельск, 2012. – 21 с.

51. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / P. Ponikowski [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 85. doi:10.1093/eurheartj/ehw128
52. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice / M. F. Piepoli [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37. – P. 2315–2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106
53. Abuelo G. J. Normotensive Ischemic Acute Renal Failure / G. J. Abuelo // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – № 357. – P. 797 – 805.
54. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy / R. W. Schrier [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2004. – Vol. 114, № 1. – P. 5–14.
55. Akhter N. Gender differences among patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR) / N. Akhter, S. Milford-Beland, M.T. Roe // *Am. Heart J.* – 2009. – Vol. 157. –P. 141–148.
56. Apoptosis in human acute myocardial infarction / A. Saraste [et al.] // *Circulation.* – 1997. – Vol. 95. – P. 320–323.
57. Association of changes in clinical characteristics and management with improvement in survival among patients with ST-elevation myocardial infarction / E. Puymirat [et al.] // *JAMA.* – 2012. – Vol. 308. – P. 998 – 1006.
58. Baigent C. Study of Heart and Renal Protection (SHARP) / C. Baigent, M. J. Landray // *Kidney Int.* – 2003. – № 63, Suppl. 84. – P. 207 – 210.
59. Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) / G. Steg [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2002. – Vol. 90. – P. 358 – 363.
60. Benefit of an early invasive management strategy in women with acute coronary syndromes / R. Glaser [et al.] // *JAMA.* – 2002. – Vol. 288. – P. 3124 – 3129.

61. Biomarkers in heart failure: the importance of inconvenient details / W. L. Miller [et al.] // ESC Heart Fail. – 2016. – № 3. – P.3 – 10.
62. Braunwald E. Reduction of LDL-cholesterol: important at all ages / E. Braunwald // Eur. Heart J. – 2016. – Vol. 37. – P. 1982 – 1984.
63. Bullen C. Impact of tobacco smoking and smoking cessation on cardiovascular risk and disease / C. Bullen // Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. – 2008. – № 6. – P. 883 – 895.
64. C1q/TNF-related protein 1: a novel link between visceral fat and athero-inflammation /Victor W.M. [et al.] // Eur. Heart J. – 2016. – Vol. 37. – P. 1772 – 1774. doi:10.1093/eurheartj/ehv754
65. Campbell D. J. Why do men and women differ in their risk of myocardial infarction? / D. J. Campbell // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 7, № 29. – P. 835 – 837.
66. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update / M. Nichols [et al.] // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34. – P. 3028 – 3034.
67. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology / M. Stramba-Badiale [et al.] // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P. 994 – 1005.
68. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective / T. Jernberg [et al.] // European Heart Journal. – 2015. – Vol. 36. – P. 1163 – 1170. doi:10.1093/eurheartj/ehu505
69. Cohn J. Cardiac remodeling – concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on cardiac Remodeling / J. Cohn, R. Ferrari, N. Sharpe // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. –Vol. 35, № 3. – P. 569 – 582.
70. Combined impact of age and estimated glomerular filtration rate on in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction (from the American College of Cardiology National

- Cardiovascular Data Registry) / F. Cardarelli [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 103, № 6. – P. 766 – 771.
71. Concurrent evaluation of novel cardiac biomarkers in acute coronary syndrome: Myeloperoxidase and soluble CD40 ligand and the risk of recurrent ischaemic events in TACTICS-TIMI 18 / D. A. Morrow [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29. – P.1096.
72. Connecting heart failure with preserved ejection fraction and renal dysfunction: the role of endothelial dysfunction and inflammation / M. Jozine [et al.] // *Eur. J. Heart Failure.* – 2016. – Vol. 18. – P. 588 – 598.
73. Creatinine clearance and adverse hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes: findings from the global registry of acute coronary events (GRACE) / J. J. Santopinto [et al.] // *Heart.* – 2003. – № 89. – P. 1003 – 1008.
74. De S. The prevalence of cardiac risk factors in women 45 years of age or younger undergoing angiography for evaluation of undiagnosed chest pain / S. De, G. Searles, H.Haddad // *Can. J. Cardiol.* – 2002. – Vol. 18, № 9. – P. 945 – 948.
75. Design and rationale for the prevention of cardiovascular events in patients with prior heart attack using ticagrelor compared to placebo on a background of aspirin-thrombolysis in myocardial infarction 54 (PEGASUS-TIMI 54) trial / M. P. Bonaca [et al.] // *Am. Heart J.* – 2014. – Vol. 167. – P. 437 – 444.
76. Effect of gender on patients with ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction without obstructive coronary artery disease / N. Johnston [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 115. – P. 1661 – 666.
77. Effects of female sex and age on early mortality in aortocoronary bypass surgery / V. Regitz-Zagrosek [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2004. – Vol. 25. – P. 134 – 142.

78. Endothelial damage/dysfunction and apoptosis in acute coronary syndromes: implications for prognosis / C. J. Boos [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2008. – № 11. – P. 1841 – 1850.
79. ESC Committee for Practice Guidelines, European Society of Gynecology, Association for European Pediatric Cardiology, German Society for Gender Medicine. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC) / V. Regitz-Zagrosek [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32. – P.3147 – 3197.
80. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / J. J. McMurray [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P.1787 – 1847.
81. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / L. Ryden [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol.34. – P. 3035 – 3087.
82. Fontes-Carvalho R. Diastolic dysfunction in the diabetic continuum: association with insulin resistance, metabolic syndrome and type 2 diabetes / R. Fontes-Carvalho // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2015. – Vol. 14. – P. 4.
83. Ford E. S. Coronary heart disease mortality among young adults in the U.S. from 1980 through 2002: concealed leveling of mortality rates / E. S. Ford, S. Capewell // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50. – P. 2128 – 2132.
84. Fox K. A. A. Influence of Renal Function on the Efficacy and Safety of Fondaparinux Relative to Enoxaparin in Non-ST-Segment Elevation Acute

- Coronary Syndromes / K. A. A. Fox, J.-P. Bassand, S. R. Mehta // *Ann. Intern. Med.* – 2007. – № 147. – P. 304 – 310.
85. From vulnerable plaque to vulnerable patient: the search for biomarkers of plaque destabilization / W. E. Hellings [et al.] // *Trends Cardiovasc. Med.* – 2007. – № 17. – P. 162 – 171.
86. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes / V. Regitz-Zagrosek [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37. – P. 24 – 34. doi:10.1093/eurheartj/ehv598/
87. Greater decreases in cholesterol levels among individuals with high cardiovascular risk than among the general population: the northern Sweden MONICA study 1994 to 2014 / M. Eriksson [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37. – P. 1985 – 1992. doi:10.1093/eurheartj/ehw052
88. Growth hormone administration reduces circulating proinflammatory cytokines and soluble Fas/soluble Fas ligand system in patients with chronic heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy / S. Adamopoulos [et al.] // *J. Am. Coll. Card.* – 2002. – Vol. 144, № 2. – P. 359 – 364.
89. Heart disease and stroke statistics-2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee / T. Thom [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113. – P. e85 – 151.
90. Heart Disease and Stroke Statistics–2008 Update A Report from the American Heart Association // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117. – P. 25 – 146.
91. Hofmann U. Role of T-cells in myocardial infarction / U. Hofmann, S. Frantz // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37. – P. 873–879. doi:10.1093/eurheartj/ehv639
92. Iakovleva A. S. The factors responsible for serum levels of soluble Fas-ligand and Fas-receptor after myocardial infarction / A. S. Iakovleva, O. A. Mirolyubova // *Cardiovasc. Res.* – 2012. – Vol. 93, Suppl. 1. – C. S42.

93. Increased plasma levels of the soluble form of Fas ligand in patients with acute myocardial infarction and unstable angina pectoris / M. Shimizu [et al.] // *J. Am. Coll. Card.* – 2002. – Vol. 39. – P. 585 – 590.
94. Increased soluble Fas plasma levels in subjects at high cardiovascular risk / L. M. Blanco-Colio [et al.] // *Arteriosc. Thromb. Vasc. Biol.* – 2011. – Vol. 27. – P. 168–174.
95. Influence of renal function on the effects of early revascularization in non-ST-elevation myocardial infarction: data from the Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART) /K. Szummer [et al.] // *Circulation.* – 2009. – Vol. 120, № 10. – P. 851 – 858.
96. Insights from the NHLBI- sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study: Part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to genderbased pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease C. N. Bairey Merz [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47, Suppl. – P. 20S – 29S.
97. Is the difference in outcome between men and women, treated by primary percutaneous coronary intervention age dependent? Gender difference in STEMI stratified on age / A. M. Otten [et al.] // *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.* – 2013. – Vol. 2, № 4. – P.334 – 341.
98. Ischaemic heart disease in women: are there sex differences in pathophysiology and risk factors? Position paper from the working group on coronary pathophysiology and microcirculation of the European Society of Cardiology / V. Vaccarino [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2011. – Vol. 90. – P. 9 – 17.
99. Long-term outcome of myocardial infarction in women and men: a population perspective / V. Vaccarino [et al.] // *Am. J. Epidemiem.* – 2000. – Vol. 152. – P. 965 – 973.

100. Loomba R. S. Prevention of coronary heart disease in women / R. S. Loomba, R. Arora // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.*—2008.—Vol. 2, № 5. — P. 321 – 327.
101. Lund J. Circulating pregnancy-associated plasma protein: A predicts outcome in patients with acute coronary syndrome but no troponin I elevation / J. Lund // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – P. 1924 – 1926.
102. Luscher T. F. Prevention: from molecular mechanisms to novel risk factors and patientmanagement / T. F. Luscher // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37. – P. 857 – 859. doi:10.1093/eurheartj/ehw084
103. Mallat Z. Cytokines as regulators of atherosclerosis in murine models / Z. Mallat, A. Tedgui // *Curr. Drug Targets.* – 2007. – № 8. – P. 1264 – 1272.
104. Martinet W. Apoptosis in atherosclerosis: implications for plaque destabilization / W. Martinet, M. M. Kockx // *Verh. K. Acad. Geneesk. Belg.* – 2004. – Vol. 66, № 1. – P. 61 – 79.
105. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease / H. R. Reynolds [et al.] // *Circulation.* – 2011. – Vol. 124. – P. 1414 – 1425.
106. Metabolic syndrome in patients with acute myocardial infarction is associated with increased infarct size and in-hospital complications / L. C. Clavijo [et al.] // *Cardiovasc. Revascularization Med.* – 2006. – Vol. 7. – P. 7 – 11.
107. Mielniczuk L.M. Estimated Glomerular Filtration Rate, Inflammation, and Cardiovascular Events after an Acute Coronary Syndrome / L. M. Mielniczuk, M. A. Pfeffer, E. F. Lewis // *Am. Heart J.* – 2008. – Vol. 155, № 4. – P. 725 – 731.
108. Mulvihill N. T. Inflammation in acute coronary syndromes / N. T. Mulvihill, J. B. Foley // *Heart.* – 2004. – Vol. 87. – P. 201 – 204.
109. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes / S. Baldus [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108, № 12. – P. 1440 – 1445.

110. Naidoo D. P. First in a series on diabetes and the heart: the impact of diabetes on the heart, a broad perspective [Electronic resource] / D. P. Naidoo // *E-Journal of Cardiology Practice*. – 2016. – Vol. 14, № 14.– URL: <http://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-14/First-in-a-series-on-diabetes-and-the-heart-the-impact-of-diabetes-on-the-heart-a-broad-perspective>
111. Nicholls S. J. Myeloperoxidase and cardiovascular disease / S. J. Nicholls, S. L. Hazen // *Arterioscl. Throm. Vas. Biol.* – 2005. – Vol. 25, № 6. – P. 1102 – 1111.
112. Nonatherosclerotic coronary artery disease in young women / J Saw [et al.] // *Canadian J. Cardiol.* – 2014, Vol. 30, № 7. – P. 814 – 819.
113. Nurses Health Study // *J. Women’s Health*. – 2006. – Vol. 15, № 1. – P. 120 – 123.
114. Occurrence of unrecognized myocardial infarction in subjects aged 45 to 65 years (the ARIC Study) / L. L. Boland [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2002. – Vol. 45, № 6. – P. 832 – 837.
115. Packard R. R. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction / R. R. Packard, P. Libby // *Clin. Chem.* – 2008. – Vol. 54. – P. 24 – 38.
116. Perel P. ‘Surfing’ the cardiovascular epidemic SURF (Survey of Risk Factors), a welcome initiative to improve monitoring of patients with coronary heart disease / P. Perel // *Eur. J. Preventive Cardiol.* – 2016. – Vol. 23, № 18. –P. 2019 – 2020. doi : 10.1177/2047487316664813
117. Predictive relationship between depression and physical functioning after coronary surgery / F. Kendel [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 170. – P. 1717 – 1721.
118. Pregnancy-Associated Plasma Protein-A and Acute coronary Syndromes: Cause or Consequence? / F. Crea [et al.] // *JACC*. – 2005. – Vol. 46. – P. 1583 – 1584.

119. Pregnancy-associated plasma protein-A levels in patients with acute coronary syndromes: comparison with markers of systemic inflammation, platelet activation, and myocardial necrosis / C. Heeschen [et al.] // *JACC*. – 2005. – Vol. 45. – P. 229 – 237.
120. Prevalence and impact of metabolic syndrome on Hospital Outcomes in acute myocardial infarction / M. Zeller [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 165. – P. 1192 – 1198.
121. Prevention is better than cure: the new ESC Guidelines / T. F. Luscher [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37. – P. 2291 – 2293.
122. Quality of life in patients with heart failure: do gender differences exist? / M. S. Riedinger [et al.] // *Heart Lung*. – 2001. – Vol. 30. – P. 105 – 116.
123. Recommendations for cardiac chamber quantification by Echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. Lang [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2015. – Vol. 28, № 1. – P. 1 – 52.
124. Renal insufficiency and mortality from acute coronary syndromes / F. A. Masoudi [et al.] // *Am. Heart J.* – 2004. – Vol. 147. – P. 623 – 629.
125. Renal insufficiency and mortality in patients with known or suspected coronary artery disease / R. T. Van Domburg [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – Vol. 19. – P. 158 – 163.
126. Renal insufficiency as an independent predictor of mortality among women with heart failure / K. Bibbins-Domingo [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 44. – P. 1593 – 1600.
127. Risk factor exposure in individuals free from cardiovascular disease differs according to age at first myocardial infarction / K. Gransbo [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37. – P. 1977 – 1981.
128. Risk factors for heart failure are associated with alterations of the LV end-diastolic pressure–volume relationship in non-heart failure individuals: data from a large-scale, population-based cohort / M. Schwarzl [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37. – P. 1807 – 1814.

129. Ronco C. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong / C. Ronco, A.A. House, M. Haapio // *Intensive Care Med.* – 2008. – № 34. – P. 957 – 962.
130. Ross R. Atherosclerosis. – an inflammatory disease / R. Ross // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 115 – 126.
131. Serum myeloperoxidase levels are associated with the future risk of coronary artery disease in apparently healthy individuals: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study / M.C. Meuwese [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50. – P. 159 – 165.
132. Serum plasma pregnancy-associated protein A: a potential marker of echogenic carotid atherosclerotic plaques in asymptomatic hyperlipidemic subjects at high cardiovascular risk / J. L. Beaudoux [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2003. – Vol. 23. – P. 7 – 10.
133. Sex differences in cardiovascular function during submaximal exercise in humans / C. M. Wheatley [et al.] // *SpringerPlus.* – 2014. – Vol. 3. – P. 445.
134. Sex differences in clinical characteristics and outcomes after myocardial infarction: insights from the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT) / C. S. Lam [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2015. – Vol. 17. – P. 301 – 312.
135. Sex differences in coronary artery disease: pathological observations / K. Yahagi [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2015. – Vol. 239. – P. 260 – 267.
136. Sex differences in incidence of mortality after acute myocardial infarction / M. Trappolini [et al.] // *Ital. Heart J.* – 2003. – Suppl. 3, № 7. – P. 759 – 766.
137. Sex differences in mortality after acute myocardial infarction: changes from 1994 to 2006 / V. Vaccarino [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 169, № 19. – P. 1767 – 1774.
138. Sex Differences in the Effect of Diabetes Duration on Coronary Heart Disease Mortality / S. Natarajan [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 165. – P. 430 – 435.

139. Shah B. R. Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes mellitus / B. R. Shah, R. Retnakaran, G. L. Booth // *Diabetes Care*. – 2008. – Vol. 31, № 8. – P. 1668 – 1669.
140. Shaw L. J. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge / L. J. Shaw, R. Bugiardini, C. N. Merz // *Jam. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 54. – P. 1561 – 1575.
141. Size of myocardial infarction induced by ischaemia/reperfusion is unaltered in rats with metabolic syndrome / T. Thim [et al.] // *Clin. Science*. – 2006. – Vol. 110. – P. 665 – 671.
142. Spontaneous coronary artery dissection: association with predisposing arteriopathies and precipitating stressors and cardiovascular outcomes / J. Saw [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Interv.* – 2014. – Vol. 7. – P. 645 – 655.
143. Sutton M. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy / M. Sutton, N. Sharpe // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101, № 25. – P. 2981 – 2988.
144. Tedgui A. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways / A. Tedgui, Z. Mallat // *Physiol. Rev.* – 2006. – Vol. 86. – P. 515 – 581.
145. The association of depressive symptoms with cardiovascular and all-cause mortality in Central and Eastern Europe: Prospective results of the HAPIEE study / M. Kozela [et al.] // *Eur. J. Preventive Cardiology*. – 2016. – Vol. 23, № 17. – P. 1839 – 1847.
146. The Fas/Fas Ligand system is involved in the pathogenesis of autoimmune myocarditis in rats / S. Ishiyama [et al.] // *J. Immunol.* – 2011. – Vol. 161. – P. 4695 – 4701.
147. The Impact of Moderate to Severe Renal Insufficiency on Patients with Acute Myocardial Infarction / S. Jihyun [et al.] // *Korean Circ. J.* – 2011. – Vol. 41, № 6. – P. 308–312.
148. The joint contribution of sex, age and type of myocardial infarction on hospital mortality following acute myocardial infarction / K. P. Champney [et al.] // *Heart*. – 2009. – Vol. 95. – P. 895–899.

149. The relationship between markers of extracellular cardiac matrix turnover: infarct healing and left ventricular remodeling following primary PCI in patients with first-time STEMI / C. Manhenke [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35. – P. 395 – 402. doi:10.1093/eurheartj/eh482
150. The role of metabolic syndrome in heart failure / P. Perrone-Filardi [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2015. – Vol. 36. – P. 2630 – 2634.
151. The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited' / L. G. Bongartz [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2005. – № 26 (1). – P. 11 – 17.
152. The vulnerable patient: refocusing on the plaque? / W. J. Eijgelaar [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2009. – Vol. 102. – P. 231–239.
153. Third universal definition of myocardial infarction/ K. Thygesen [et al.] // *Circulation.* – 2012. – Vol. 126. – P. 2020 – 2035.
154. Thrombolytic therapy for women with myocardial infarction: is there a gender gap? Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group / A. M. Lincoff [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1993. – Vol. 22, № 7. – P.1780 – 1787.
155. Trajectories of recovery of quality of life in women after an acute cardiac event / M. Worcester [et al.] // *Br. J. Health Psychology.* – 2007. – Vol. 12, № 1. – P. 1 – 15.
156. Turhan H. Poor in-hospital outcome in young women with acute myocardial infarction. Does metabolic syndrome play a role / H. Turhan, E. Yetkin // *Int. J. Cardiology.* – 2006. – Vol. 112. – P. 257 – 258.
157. Vogelzang A. D. Glucose metabolism and acute myocardial infarction / A. D. Vogelzang, F. Zijlstra // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27, № 11. – P. 1264 – 1265.
158. Weintraub H. S. Identifying the vulnerable patient with rupture-prone plaque / H. S. Weintraub // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 101. – P. 3F – 10F.

159. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study / E. L. Barrett-Connor [et al.] // JAMA. – 1991. – Vol. 265. – P. 627 – 631.
160. Winkler K. Triglyceride-rich lipoproteins are associated with hypertension in preeclampsia / K. Winkler // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2003. – Vol. 88, № 3. – P. 1162 – 1166.
161. World Health Statistics 2006. World Health Organization. – Geneva, 2006. – 77 p.
162. Zhabin S. G. Review: immunomodulatory activity of pregnancy-associated plasma protein-A / S. G. Zhabin, V. S. Gorin, N. S. Judin // J. Clin. Lab. Immunol. – 2003. – Vol. 52. – P.41 – 50.
163. Zimmer P., Alberti G., Shaw J. A new IDF worldwide definition of the metabolic syndrome: the rationale and results /P. Zimmer, G. Alberti, J. Shaw // Diabetes Veice. 2005. – Vol. 50, № 3. – P. 31 – 33.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1 - SF-36. Анкета оценки качества жизни

1. В целом Вы бы оценили своё состояние здоровья как (обведите одну цифру)

Отличное	1
Очень хорошее	2
Хорошее	3
Посредственное	4
Плохое	5

2. Как бы Вы в целом оценили свое здоровье сейчас по сравнению с тем, что было год назад?

(обведите одну цифру)

Значительно лучше, чем год назад	1
Несколько лучше, чем год назад	2
Примерно такое же, как год назад	3
Несколько хуже, чем год назад	4
Гораздо хуже, чем год назад	5

Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течение своего обычного дня:

3. Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени?

(обведите одну цифру в каждой строке)

Утверждение	Да, значительно ограничивает	Да, немного ограничивает	Нет, совсем не ограничивает
а. Тяжелые физические нагрузки, такие как бег, поднятие	1	2	3

тяжестей, занятие силовыми видами спорта			
б. Умеренные Физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды	1	2	3
в. Поднять или нести сумку с продуктами	1	2	3
г. Подняться пешком по лестнице на несколько пролетов	1	2	3
д. Подняться пешком по лестнице на один пролет	1	2	3
е. Наклониться, встать на колени, присесть на корточки	1	2	3
ж. Пройти расстояние более одного километра	1	2	3
з. Пройти расстояние в несколько кварталов	1	2	3
и. Пройти расстояние в один квартал	1	2	3
к. Самостоятельно вымыться, одеться	1	2	3

4. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего:

(обведите одну цифру в каждой строке)

Утверждение	Да	Нет
а. Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела	1	2
б. Выполнили меньше, чем хотели	1	2

в. Вы были ограничены в выполнении какого-либо определенного вида работы или другой деятельности	1	2
г. Были трудности при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий)	1	2

5. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего:

(обведите одну цифру в каждой строке)

Утверждение	Да	Нет
а. Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела	1	2
б. Выполнили меньше, чем хотели	1	2
в. Выполняли свою работу или другие дела не так аккуратно, как обычно	1	2

6. Насколько Ваше физическое или эмоциональное состояние в течение последних 4 недель мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе?

(обведите одну цифру)

Совсем не мешало	1
Немного	2
Умеренно	3
Сильно	4
Очень сильно	5

7. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели?

(обведите одну цифру)

Совсем не испытывал (а)	1
Очень слабую	2

Слабую	3
Умеренную	4
Сильную	5
Очень сильную	6

8. В какой степени боль в течение последних 4 недель мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой (включая работу вне дома и по дому)?

(обведите одну цифру)

Совсем не мешала	1
Немного	2
Умеренно	3
Сильно	4
Очень сильно	5

Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель. Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям:

9. Как часто в течение последних 4 недель

(обведите одну цифру в каждой строке)

Утверждение	Всё время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
а. Вы чувствовали себя бодрым (ой)?	1	2	3	4	5	6
б. Вы сильно нервничали?	1	2	3	4	5	6
в. Вы чувствовали себя таким (ой) подавленным (ой), что ничто не могло Вас взбодрить?	1	2	3	4	5	6
г. Вы чувствовали	1	2	3	4	5	6

себя спокойным (ой) и умиротворенным (ой)?						
д. Вы чувствовали себя полным (ой) сил и энергии?	1	2	3	4	5	6
е. Вы чувствовали себя упавшим (ей) духом и печальным (ой)?	1	2	3	4	5	6
ж. Вы чувствовали себя измученным (ой)?	1	2	3	4	5	6
з. Вы чувствовали себя счастливым (ой)?	1	2	3	4	5	6
и. Вы чувствовали себя уставшим (ей)?	1	2	3	4	5	6

10. Как часто за последние 4 недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми (навещать друзей, родственников и т.п.)?

(обведите одну цифру)

Всё время	1
Большую часть времени	2
Иногда	3
Редко	4
Ни разу	5

11. Насколько верно или неверно представляется по отношению к Вам каждое из ниже перечисленных утверждений?

(обведите одну цифру в каждой строке)

Утверждение	Определён но верно	В основном верно	Не знаю	В основном неверно	Определён но неверно
-------------	-----------------------	---------------------	------------	--------------------------	----------------------------

а. Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие	1	2	3	4	5
б. Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых	1	2	3	4	5
в. Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	1	2	3	4	5
г. У меня отличное здоровье	1	2	3	4	5

Приложение 2 - Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)**Часть I (оценка уровня тревоги)****1. Я испытываю напряжение, мне не по себе**

3 - все время

2 - часто

1 - время от времени, иногда

0 - совсем не испытываю

2. Я испытываю страх, кажется, будто что-то ужасное может вот-вот случиться

3 - определенно это так, и страх очень велик

2 - да, это так, но страх не очень велик

1 - иногда, но это меня не беспокоит

0 - совсем не испытываю

3. Беспокойные мысли крутятся у меня в голове

3 - постоянно

2 - большую часть времени

1 - время от времени и не так часто

0 - только иногда

4. Я легко могу сесть и расслабиться

0 - определенно это так

1 - наверное, это так

2 - лишь изредка это так

3 - совсем не могу

5. Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь

0 - совсем не испытываю

1 - иногда

2 - часто

3 - очень часто

6. Я испытываю неусидчивость, мне постоянно нужно двигаться

- 3 - определенно это так
- 2 - наверное, это так
- 1 - лишь в некоторой степени это так
- 0 - совсем не испытываю

7. У меня бывает внезапное чувство паники

- 3 - очень часто
- 2 - довольно часто
- 1 - не так уж часто
- 0 - совсем не бывает

Подсчитайте количество баллов.

Часть II (оценка уровня депрессии)

1. То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство

- 0 - определенно, это так
- 1 - наверное, это так
- 2 - лишь в очень малой степени это так
- 3 - это совсем не так

2. Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное

- 0 - определенно это так
- 1 - наверное, это так
- 2 - лишь в очень малой степени это так
- 3 - совсем не способен

3. Я испытываю бодрость

- 3 - совсем не испытываю
- 2 - очень редко
- 1 - иногда
- 0 - практически все время

4. Мне кажется, что я стал все делать очень медленно

- 3 - практически все время

2 - часто

1 - иногда

0 - совсем нет

5. Я не слежу за своей внешностью

3 - определенно это так

2 - я не уделяю этому столько времени, сколько нужно

1 - может быть, я стала меньше уделять этому времени

0 - я слежу за собой так же, как и раньше

6. Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения

0 - точно так же, как и обычно

1 - да, но не в той степени, как раньше

2 - значительно меньше, чем обычно

3 - совсем так не считаю

7. Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы

0 - часто

1 - иногда

2 - редко

3 - очень редко