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

На правах рукописи

Бейбалаева Амина Мусаибовна

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИНФАРКТА МИОКАРДА В РЕСПУБЛИКЕ ДАГЕСТАН

3.1.18. – внутренние болезни

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Кудаев Магомед Тагирович

Махачкала 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ……. 3

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ…….. 11

1.1. Эпидемиология и факторы риска инфаркта миокарда у мужчин и женщин……. 11

1.2. Гендерные различия клиники, инструментально - лабораторных показателей и поражения коронарного русла…….. 18

1.3. Роль половых гормонов в развитии инфаркта миокарда у мужчин и женщин……. 27

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ…… 32

2.1. Материал и дизайн исследования…… 32

2.2. Методы исследования…….. 34

2.3. Методы статистической обработки результатов исследования ..…… 37

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ…… 39

3.1. Гендерные особенности заболеваемости и смертности инфаркта миокарда в Республике Дагестан …….. 39

3.2. Гендерные различия факторов риска инфаркта миокарда …….. 42

3.3.Особенности клинического течения и поражения коронарного русла у мужчин и женщин…… 52

3.4. Оценка роли половых гормонов в развитии инфаркта миокарда у мужчин и женщин …….. 65

ЗАКЛЮЧЕНИЕ …… 79

ВЫВОДЫ…… 92

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ…… 93

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ …….. 94

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ…… 96

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является серьёзной проблемой современной медицины, что связано с её высокой распространённостью среди разных групп населения, неуклонным прогрессированием, приводящим к снижению качества жизни, инвалидизации и преждевременной смерти пациентов [7, 8, 96]. Смертность от ИБС сохраняется на высоком уровне во всем мире, в том числе и в России [28, 103, 203, 218]. Наибольший вклад в смертность от ИБС вносит инфаркт миокарда (ИМ), в связи с чем, изучение его патогенетических, клинических, гендерных особенностей представляет несомненный интерес [16, 103, 107].

Гендерные особенности ИМ давно привлекают внимание исследователей [29, 39, 153]. Несмотря на то, что женщины и мужчины разделяют большинство классических факторов риска (ФР), значимость и относительный вес этих факторов различны. У женщин существуют уникальные ФР, такие как репродуктивный статус, менопауза, прием оральных контрацептивов, гестационный диабет, позднее наступление беременности, ее искусственное прерывание, преэклампсия и др. [31, 63, 73, 122, 144, 182]. Женщины часто имеют атипичный характер болевого синдрома по сравнению с классической клиникой ИМ у мужчин, его интерпретация у женщин затруднена, а неинвазивные диагностические тесты у лиц женского пола, как правило, менее чувствительны и специфичны [143, 145]. Это приводит к запоздалой постановке диагноза и, соответственно, к ухудшению прогноза. Риск сердечных заболеваний у женщин часто недооценивается из-за неправильного представления о том, что женщины «защищены» от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [84, 86].

Особенно актуальным является изучение гендерных особенностей ИМ в связи с развитием интервенционной кардиологии, что позволяет оценить характер поражения коронарного русла у мужчин и женщин, и выявить гемодинамически

значимые и незначимые поражения коронарных артерий (КА). Имеются научные данные, свидетельствующие, что женский пол является предиктором выявления «чистых» КА, однако эти данные требуют дальнейшего изучения [143].

В последние годы дефицит половых гормонов рассматривается в качестве одного из ФР ССЗ, в частности ИБС и ИМ [84, 86, 126, 195]. Так, в ряде научных работ установлена связь между снижением уровня свободного тестостерона и степенью окклюзии КА. У мужчин с неизмененными КА, по данным ангиографии, уровень тестостерона достоверно выше, чем у лиц, имеющих гемодинамически значимое сужение венечных сосудов [128, 199]. У женщин риск развития ИБС в период постменопаузы растет, что связано со снижением кардиопротективного действия эстрогенов и прогестерона [84, 86].

Несмотря на значительное число данных, подтверждающих негативный вклад андрогенного дефицита у мужчин и снижения эстрогенов и прогестерона у женщин в развитие и прогрессирование ИБС, имеется и другая точка зрения [83, 219]. Так, обсервационные исследования показали, что уровень эстрадиола у женщин не связан с возникновением ССЗ [84, 87, 178]. Можно заключить, что вопрос связи половых гормонов с возникновением ССЗ до конца не изучен. Наряду с этим большинство работ отражают результаты изучения гормонального статуса у больных со стабильным течением ИБС [33], а публикации с анализом связи половых гормонов с возникновением острого инфаркта миокарда (ОИМ) носят единичный характер. Противоречивость результатов научных исследований, посвящённых изучению значимости снижения уровня половых гормонов в развитии ИБС, подтверждает актуальность дальнейшего изучения данной проблемы, особенно, если учесть, что ИБС продолжает оставаться основной причиной летальности в мире [74].

Степень разработанности проблемы

В последние годы много научных работ посвящается проблеме гендерных различий в ФР ИБС и ИМ [22, 47, 118, 138], изучены особенности клинического

течения ИМ у мужчин и женщин, однако результаты этих исследований неоднозначны [51, 169]. Примером могут служить исследования Millet E. с соавт., 2018 [133], J.H. Lichtman, 2018 [177].

Значимость тех или иных ФР ИМ, как известно, может различаться в зависимости от региональной специфики, образа жизни и характера питания населения, в связи с чем актуальными являются исследования по изучению гендерных особенностей ИМ в отдельном регионе. В Республике Дагестан (РД) - самом южном регионе Российской Федерации (РФ), исследования по комплексному изучению гендерных особенностей ФР ИМ, клинического течения болезни, поражения коронарного русла, уровней половых гормонов и их влияния на липидный профиль не проводились. Всё перечисленное и послужило мотивацией к проведению настоящего диссертационного исследования.

Цель исследования

Изучить гендерные особенности инфаркта миокарда у лиц, проживающих в Республике Дагестан.

Задачи исследования

1. Оценить заболеваемость и смертность от инфаркта миокарда в республике Дагестан за 2014 - 2019 гг. в гендерном аспекте.
2. Оценить гендерные особенности ФР ИМ в Дагестане.
3. Провести сравнительный анализ клинических характеристик ИМ и особенностей поражения коронарного русла у мужчин и женщин в регионе.
4. Оценить роль нарушения уровня половых гормонов (тестостерона, эстрадиола, прогестерона) в развитии ИМ у мужчин и женщин.

Научная новизна исследования

1. Установлено, что заболеваемость ИМ у мужчин в Дагестане выше, чем у женщин. Показано, что смертность от ИМ в Дагестане в мужской популяции выше, чем в женской.

2. Установлено, что наиболее значимыми ФР ИМ у мужчин являются курение, гиперхолестеринемия и нарушение толерантности к глюкозе; у женщин – гипертриглицеридемия, артериальная гипертония и сахарный диабет.

3. Показано, что у мужчин клиническая картина заболевания характеризуется классическим вариантом с формированием Q–позитивного ИМ, у женщин из атипичных форм превалировала безболевая форма с развитием Q–негативного ИМ. Установлено, что у женщин с большей частотой ИМ развивается на фоне интактных КА, многососудистый тип поражения КА является преобладающим, вне зависимости от половых характеристик.

4. Впервые у жителей РД проведена комплексная оценка нарушений гормонального профиля, установлено, что дефицит общего тестостерона у мужчин и эстрадиола у женщин оказывают отрицательное влияние на липидный и углеводный обмен.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая ценность представленного исследования заключается в расширении имеющихся научных данных о гендерных особенностях ФР ИМ, его клинической картины, особенностях поражения коронарного русла. В работе использован комплексный подход - изучены не только ФР ИМ в гендерном аспекте, но и его эпидемиологические характеристики (заболеваемость и смертность), проведена оценка концентраций половых гормонов в сыворотке крови у больных с ИМ и исследовано их влияние на основные ФР, такие как дислипидемия и нарушение углеводного обмена. Гендерные особенности ИМ оценены с учетом региональной специфики, что позволит разработать дифференцированный превентивный подход к его профилактике в РД. Установление важной роли дефицита эстрадиола у женщин с ИМ и тестостерона

у мужчин позволит разработать практические рекомендации для врачей первичного звена по коррекции выявленных нарушений. Полученные результаты позволят практическим врачам выявить группы риска по развитию ИМ с целью проведения первичной профилактики.

Методология и методы исследования

Дизайн исследования включал комплексную оценку заболеваемости и смертности от ИМ в РД за 2014-2019 гг., ретроспективный анализ 576 историй болезней пациентов с ИМ, состоящих на диспансерном учете в Республиканском кардиологическом диспансере и клиническое обследование 81 пациента с ИМ, госпитализированных в инфарктное отделение ГБУ РД Республиканской клинической больницы скорой медицинской помощи (РКБСМП). Проводилась оценка гендерных особенностей ФР ИМ, его клинического течения, особенностей поражения КА и показателей половых гормонов. Исследование выполнено в соответствии с канонами и правилами доказательной медицины. В настоящей работе были использованы традиционные, аналитические, клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Статистический анализ проводился с помощью программы «Microsoft Excel», а также при помощи программных пакетов «Statistica 6.0» с использованием методов описательной статистики. Методом корреляционного анализа по Спирмену определялась взаимосвязь лабораторных показателей.

Внедрение результатов исследования в клиническую практику

Результаты работы внедрены в практическую работу врачей ГБУ РД «Республиканский кардиологический диспансер» и используются при чтении лекций курсантам и клиническим ординаторам кафедры терапии ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личный вклад автора

Автором лично проведена работа по разработке дизайна исследования, изучена отечественная и зарубежная литература, получены и проанализированы статистические данные о заболеваемости и смертности от ИМ в РД, организовано ретроспективное исследование амбулаторных карт пациентов с ИМ для чего были разработаны специальные регистрационные анкеты, проведено комплексное клинико-лабораторное обследование госпитализированных пациентов с ИМ, с оценкой показателей липидного спектра, углеводного обмена, уровня половых гормонов, характера поражения коронарного русла. Проведена систематизация и статистическая обработка полученных данных и их анализ, позволивший сформулировать выводы и практические рекомендации. Личное участие автора составляет более 90%.

Соответствие паспорту научной специальности

По поставленной цели, задачам и полученным результатам диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.18.- Внутренние болезни (содержание пунктов 1, 2, 3 «Паспорта специальности»).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Заболеваемость и смертность в Республике Дагестан выше у мужчин, чем у женщин.

2. Факторы риска развития инфаркта миокарда в Республике Дагестан имеют значимые гендерные особенности: у мужчин преобладают высокая частота курения, гиперхолестеринемия, нарушение толерантности к глюкозе; у женщин – гипертриглицеридемия, ожирение, сахарный диабет и артериальная гипертония.

3. Клиническими особенностями ИМ у женщин в РД являются малосимптомное течение, большая частота Q–негативных форм; у мужчин - высокая частота

Q–позитивного ИМ. Интактные коронарные артерии у женщин с ИМ встречаются чаще, чем у мужчин. Вне зависимости от пола у больных с ИМ преобладает многососудистый тип поражения коронарного русла.

4. Снижение уровня половых гормонов может рассматриваться как независимый фактор риска инфаркта миокарда у мужчин и женщин.

Апробация результатов диссертации

Материалы диссертации доложены на VII научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа, посвященной 85-летию Дагестанского государственного медицинского университета (Махачкала, 2017), Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2018), XXVIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2021).

Апробация работы проведена на межкафедральном совещании кафедр терапии ФПК и ППС, поликлинической терапии, кардиологии и общеврачебной практики ФПК и ППС, скорой помощи ФПК и ППС ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России «11» апреля 2022 г.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 4 - в журналах и изданиях, которые рекомендованы ВАК МОН РФ для публикации итогов диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 119 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего в себя 223 изученных источников, из них 37 -

отечественных и 186 - зарубежных. Работа проиллюстрирована 10 рисунками, 29 таблицами и 2 клиническими примерами.

Глава I. Обзор литературы

1.1. Эпидемиология и факторы риска инфаркта миокарда у мужчин и женщин

Заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) сохраняют лидирующие позиции по причине смертности населения всего мира, несмотря на внедрение в практику здравоохранения большого арсенала профилактических, диагностических и лечебных мероприятий. По оценкам экспертов, в 2019 году во всем мире зарегистрировано более 18 миллионов смертей от ССЗ, что составило 32% от общей смертности. Наряду со смертностью увеличивается и общая распространенность болезней системы кровообращения на фоне увеличения продолжительности жизни и ускорения глобального старения населения, а также роста распространенности модифицируемых факторов риска ввиду урбанизации, малоподвижного образа жизни и несбалансированного питания [96, 116].

Ишемическая болезнь сердца – наиболее распространенная сердечно-сосудистая патология – является причиной почти половины смертей в группе болезней системы кровообращения. По данным глобальных эпидемиологических исследований, в 2019 году насчитывалось 197 миллионов больных ИБС, что превысило аналогичный показатель 1990 года на 103,5%. [59, 96, 104]. Инфаркт миокарда как наиболее опасная форма ИБС представляет собой глобальную проблему здравоохранения. В США экономические затраты на лечение госпитальных больных ИМ и ИБС занимают первое место [104]. Согласно отчету Федеральной службы государственной статистики, в России за последние 20 лет (до пандемии COVID-2019) отмечалась тенденция к снижению стандартизованного показателя смертности от ССЗ как в целом, так и по причине ОИМ, тем не менее, эти показатели намного выше по сравнению с другими европейскими странами. В России в 2020 году смертность от всех случаев ИМ составила 39,7 случаев на 100 000 человек населения [12, 13].

Традиционно ИБС считается заболеванием мужского населения, между тем именно она является основной причиной смерти среди женщин, опережая онкологические заболевания. Согласно результатам регистров FAST-MI (Франция), включивших в общей сложности 12 660 пациентов с ОИМ (с подъемом сегмента STили без подъема сегмента ST), доля женщин составила 27% [207]. По данным российского регистра РЕКОРД-3, среди всех пациентов с острым коронарным синдромом (n=2248) 38% были женщины, а среди пациентов с инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST– 32% [36, 37].

Благодаря многочисленным исследованиям, в последние годы отмечен рост информированности медицинского сообщества о проблеме ССЗ у женщин, тем не менее, в большинстве случаев сердечно-сосудистые риски у женщин остаются недооцененными, а ИБС у женщин характеризуется меньшей изученностью, реже диагностируется и хуже лечится, при этом женский пол ассоциируется с худшим прогнозом заболевания и более высокими показателями смертности [124, 136, 204].

Несмотря на общую тенденцию снижения смертности от ССЗ в общей популяции, ряд исследований сообщает о более высоких показателях смертности от ИМ среди женщин. В крупном многоцентровом обсервационном исследовании был проведен анализ данных 632 930 пациентов (77,5% мужчин и 22,5% женщин) моложе 60 лет, госпитализированных по поводу ОИМ с подъемом сегмента ST. Авторами показано, что госпитальная смертность у женщин была выше на 11%, чем у мужчин, причем независимо от выполненной реваскуляризации [192].

Российскими авторами проанализировано влияние гендерных аспектов коморбидности на госпитальную смертность у 986 пациентов моложе 70 лет с острым коронарным синдромом (ОКС), которым выполнено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). В работе продемонстрированы более высокие показатели госпитальной смертности у женщин, а также многократное ухудшение прогноза у коморбидных пациентов. Так, сочетание высокого риска по шкале GRACE (≥140 баллов) с умеренной и выраженной коморбидностью повышало риск госпитальной смертности у мужчин в 6 раз (отношение шансов (ОШ) 6,0, 95

% доверительный интервал (ДИ) 1,7 – 21,9; p=0,002), а у женщин – в 16 раз (ОШ 16,2; 95 % ДИ 2,0 –130,4; p=0,0006) [17]. В исследование, выполненное Kim и соавт., включено 44 967 пациентов, подвергнутых ЧКВ, с имплантацией стентов с лекарственным покрытием. В целом у женщин, по сравнению с мужчинами, госпитальная летальность была выше в 1,49 раза (2,95% против 1,99%, p<0,001) и чаще регистрировались события из комбинированной конечной точки (1,30 раза 7,01% против 5,48%, p<0,001) [94]. В мета-анализе 14 исследований с участием 43 818 пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, подвергнутых ЧКВ, женский пол ассоциировался с повышением риска смерти в среднесрочном периоде наблюдения (ОШ 1,62; 95% ДИ 1,38–1,90), однако, после проведения многофакторного анализа гендерных различий по исходам не было отмечено [47].

В ряде исследований оценивались различия смертности женщин с ИМ по отдельным возрастным группам. У женщин в постменопаузе заболеваемость и смертность от ИБС стремительно увеличивается, превышая в 3 раза аналогичный показатель у женщин в пременопаузе того же возраста [89]. В одной из работ установлено, что возраст младше 60 лет ассоциировался с более высокими показателями 30-дневной смертности у женщин с ИМ с подъемом ST даже после поправки на основные ФР, в то время как в подгруппах в возрасте от 60 до 74 лет и старше 75 лет смертность существенно не различалась между полами [171]. Напротив, в другом исследовании, многофакторный анализ показал, что женский пол являлся предиктором госпитальной летальности у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, подвергнутых ЧКВ, только в группе старше 75 лет [88].

Анализ научной литературы показывает, что традиционные ФР ССЗ одинаковы у мужчин и женщины, однако имеются гендерные различия по их распространенности. Согласно различным исследованиям, женщины чаще страдают артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД), гиперхолестеринемией (ГХС), ожирением, хронической болезнью почек, в то время как у мужчин описаны данные о более высокой частоте встречаемости курения, семейного анамнеза ССЗ, предшествующих коронарных событий (перенесенный ранее ИМ, ЧКВ, коронарное шунтирование) и заболеваний

периферических артерий [22, 47, 77, 148, 158, 189, 192]. Так, в исследовании Millet E. и соавт. оценивалось влияние различных ФР на развитие ИМ среди 471 998 лиц без установленных ранее ССЗ. В работе показано, что в целом риск его развития у мужчин был значимо выше, однако такие факторы как АГ, СД, курение, ожирение и фибрилляция предсердий ассоциировались с повышенным риском развития ИМ независимо от пола. При этом наблюдаемые значения относительного риска развития ИМ у женщин были выше по сравнению с таковым у мужчин при наличии АГ в 1,8 раза, СД 1 типа – в 2,91 раза, СД 2 типа – в 1,47 раза, курения – в 1,55 раза [133].

Дислипидемия является одним из наиболее важных ФР развития ИБС и ИМ. Существуют определенные особенности показателей липидного обмена в разных возрастных группах мужчин и женщин. У молодых женщин относительный риск ГХС ниже, чем у мужчин, хотя с возрастом доля женщин с аномальным липидным профилем увеличивается, а мужчин снижается [130, 153, 167].

Согласно масштабному мета-анализу, переход женщин от пременопаузы к постменопаузе ассоциируется с изменениями липидного профиля, что проявляется повышением уровня триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХ) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), в то же время различия уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) не были обнаружены [45]. Таким образом, целесообразно оценивать липидный профиль у женщин в постменопаузе.

Согласно исследованию INTERHEART, популяционный атрибутивный риск развития ИМ у женщин в связи с дислипидемией составил 47,1%, что превысило аналогичный показатель для других традиционных ФР [60, 79]. Установлено, что уровень ЛПВП у женщин выше на 0,26–0,36 ммоль/л по сравнению с мужчинами, и повышенный уровень ЛПВП является защитным фактором в отношении сердечно-сосудистых осложнений, низкий уровень ЛПВП в Фрамингемском исследовании ассоциировался с более высоким риском ИБС у женщин, чем у мужчин [118, 130]. В то же время повышенный уровень ЛПНП и ОХ рассматриваются как независимые ФР развития ИБС, ИМ и сердечно-сосудистой

смерти у женщин [38, 57, 67]. В работе Peters и соавт. показано, что на каждое повышение ОХ на 1 ммоль/л риск развития ИБС у женщин увеличивался на 20% [210]. Доказано, что повышение уровня ОХ и ЛПНП являлось предиктором смертности от сердечно-сосудистых причин у женщин с ИБС как молодого, так и среднего возраста [38]. По сравнению с лицами с нормальным уровнем ТГ, у женщин с повышенным уровнем ТГ риск развития ССЗ выше на 37%, в то время как у мужчин – только на 14% [118].

Липидснижающая терапия с применением статинов достоверно снижает риск развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений у женщин с установленной ИБС, причем это влияние сопоставимо у женщин и мужчин, в то же время данные о пользе статинов у женщин в первичной профилактике в настоящее время неубедительны [80].

Сахарный диабет в настоящее время рассматривается как кардиометаболическое заболевание, поскольку имеет общие с ИБС ФР, а также патофизиологические механизмы развития. По оценкам экспертов, в 2019 году насчитывалось 463 миллиона больных СД, среди взрослого населения всего мира 9% женщин и 9,6% мужчин страдают этим заболеванием. Риск развития ССЗ у пациентов с диабетом в 2-3 раза выше по сравнению с лицами без такового [54].

Согласно масштабному мета-анализу, выполненному Peters и соавт., относительный риск развития ИБС у женщин с установленным диагнозом СД был выше на 44%, по сравнению с мужчинами-диабетиками [137]. Согласно другому исследованию с участием 471 399 лиц без установленных ранее ССЗ, у женщин с ранее диагностированным СД на 29% чаще развивался ИМ, по сравнению с аналогичными у мужчин (относительный риск (ОР) 2,33; 95% ДИ 1,96 – 2,78 для женщин против 1,81; 95% ДИ 1,63-2,02 для мужчин), при этом, повышение гликированного гемоглобина на 1% ассоциировалось с увеличением риска развития ИМ на 18%независимо от пола [72].

В работе испанских ученых анализировались стратегия ведения и госпитальные исходы пациентов с ИМ в зависимости от пола и диабетического статуса. В целом, частота развития ИМ была выше у пациентов с СД у обоих полов, по

сравнению с пациентами без диабета. Женщины с СД и ИМ реже подвергались процедурам реваскуляризации, а также у них отмечены более высокие показатели госпитальной смертности, по сравнению с мужчинами с СД [50]. Еще один мета-анализ показал, что смертность от всех причин у женщин с СД 2 типа была выше на 17% по сравнению с мужчинами, а по причине ИБС – на 97% [154]. Сообщается о худшем терапевтическом контроле диабета у женщин по сравнению с мужчинами. Так, они реже достигают целей по гликированному гемоглобину, чаще требуют назначения инсулина, у них чаще регистрируются эпизоды гипогликемии на фоне инсулинотерапии [204].

Другим важным модифицируемым фактором риска развития ССЗ является АГ. Известно, что у мужчин систолическое и диастолическое артериальное давление (АД) выше, чем у женщин, однако у женщин, начиная с 30-40 лет, наблюдается прогрессирующее повышение систолического АД, а распространённость АГ среди женщин значимо увеличивается в постменопаузе [97, 166]. В исследовании INTERHEART распространенность АГ была выше у женщин, по сравнению с мужчинами (28,3% против 19,7%), кроме того АГ у женщин более тесно ассоциировалась с развитием ИМ [153]. В другом исследовании, у женщин с АГ (систолическое АД>185 мм рт. ст.) смертность от сердечно-сосудистых причин в 3 раза выше, по сравнению с женщинами без таковой (систолическое АД<135 мм рт.ст.) [211]. У пожилых женщин АГ хуже контролируется, чем у мужчин, только 23% женщин старше 80 лет достигают уровня АД менее 140/90 мм.рт.ст. по сравнению с 38% мужчин того же возраста. Кроме того, женщины чаще мужчин сообщают о неблагоприятных эффектах гипотензивной терапии [60, 108].

Курение является масштабной эпидемией. В 2019 году зарегистрировано 8,71 миллиона смертей, связанных с ним [15]. Согласно прогнозам Всемирной организации здравоохранения, ожидаемый уровень распространенности табакокурения в 2025 году составит 31% у мужчин и 16% у женщин [15, 96]. Несмотря на меньшую распространенность курения среди женщин, риск развития сердечно-сосудистых осложнений у курящих женщин значимо выше, чем у курящих мужчин. Активное курение у женщин ассоциируется с повышением

риска развития ИМ, который прямо пропорционален количеству выкуриваемых сигарет в день [76, 186, 209]. В работе Palmer и соавт. оценивались гендерные особенности влияния курения на развитие ИМ с подъемом сегмента ST среди 3343 пациентов (из них 27% женщин). Результаты исследования показали, что курение повышало риск развития ИМ, независимо от пола и возраста, однако у курящих женщин ОР развития ИМ был выше, чем у курящих мужчин (ОР 6,62; 95% ДИ 5,98-7,31 против 4,40; 95% ДИ, 4,15-4,67, соответственно). В то же время показатели смертности не отличались между курящими и некурящими пациентами [76].

Анализ швейцарской базы данных, включающий данные 57995 пациентов показал, что за 20-летний период (с 1997/98 по 2017/18гг.) распространенность курения среди женщин, госпитализированных с ИМ, увеличилась на 7,9%, в то время как у мужчин снизилась на 4,1% [193]. Мета-анализ, включивший данные 55 когортных исследований с участием нескольких миллионов человек, показал, что выкуривание даже нескольких сигарет в день ассоциируется с повышенным риском развития ИБС, причем у курящих женщин этот риск был выше, чем у курящих мужчин. Так, ОР развития ИБС у женщин повышался в 1,57 раза при выкуривании одной сигареты в день, и в 2,84 раза - при выкуривании 20 сигарет в день, а для мужчин – в 1,48 и 2,04 раза, соответственно [125]. Отказ от курения у женщин приводит к постепенному снижению риска ИМ в течение 1-2 лет, а через 10-14 лет равен таковому у некурящих [211].

Помимо традиционных факторов кардиоваскулярного риска в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у женщин доказано влияние специфических факторов, характерных только для женского пола. Среди них ранняя менопауза, прием оральных контрацептивов, а также некоторые осложнения беременности, такие как преждевременные роды, гестационный диабет, АГ у беременных, преэклампсия и эклампсия. В масштабном мета-анализе, включившем более 5 миллионов женщин, гестационный диабет в 2,3 раза повышал риск сердечно-сосудистых событий в течение 10 лет после родов (ОР 2,31; 95% ДИ 1,57–3,39) [122]. В другом исследовании гестационный диабет

ассоциировался с развитием таких событий как, ИМ, коронарное шунтирование, ЧКВ, инсульт или каротидной эндартерэктомии (ОР 1,71, 95% ДИ 1,08–2,69) [182].

Объединённый анализ Wu и соавт. продемонстрировал 4-кратное повышение риска сердечной недостаточности и 2-кратное увеличение риска ИБС, инсульта и смерти от сердечно - сосудистых причин у женщин с преэклампсией [144].

Таким образом, несмотря на распространённое мнение о том, что ИБС и ИМ поражают в большей степени мужчин, анализ литературных данных подтверждает, что они являются ведущей причиной смерти и инвалидности как мужчин, так и женщин во всем мире, причем показатели смертности в госпитальный и среднесрочный периоды наблюдения у женщин выше, чем у мужчин. Хотя развитие ССЗ ассоциировано с традиционными ФР, степень влияния ряда из них в реализации неблагоприятных исходов ССЗ у женщин многократно превышает таковую у мужчин, кроме того, имеются данные о связи специфических, присущих только женщинам ФР и сердечно-сосудистых осложнений у этой категории пациентов.

1.2. Гендерные различия клиники, инструментально – лабораторных показателей и поражения коронарного русла

По различным данным, дебют ИБС и ИМ у женщин происходит на 10-20 лет позже, чем у мужчин [89, 102]. Доказано, что в возрасте до 50 лет заболеваемость ИБС среди женщин значимо ниже, чем у мужчин: в более старшей возрастной категории этот показатель увеличивается, приближаясь к таковому у мужчин в группе старше 80 лет [153]. В исследовании PROMISE оценивались гендерные различия клинических проявлений у 10 003 амбулаторных пациентов с подозрением на ИБС. Наиболее частым симптомом была боль в груди, независимо от пола (у 73,2% у женщин и у 72,3% у мужчин), женщины чаще мужчин описывали боль как «давящую, сжимающую, сковывающую» (52,5% и 46,2%, соответственно, $p<0,001$), и реже как «ноющую, тупую» (23,6% против 27,2%, соответственно, $p<0,001$) и «жгучую» (8,3% против 10,3%, соответственно,

p<0,001) [169]. Напротив, в другом исследовании не было выявлено различий характеристик болевого синдрома в грудной клетке, его локализации, а также сопутствующих ему симптомов между женщинами и мужчинами с установленным диагнозом ИБС [149]. Женщины чаще сообщают о болевом синдроме в грудной клетке по сравнению с мужчинами, в то же время женщины со стабильной ИБС, помимо ангинозной боли, чаще описывают дополнительные атипичные симптомы такие, как боль в верхних конечностях, шее, межлопаточной области, тошнота, одышка и другие. Кроме того, у женщин стенокардия чаще провоцируется эмоциональным стрессом и реже физической активностью [214].

Согласно универсальному определению, диагноз ИМ устанавливается при появлении новых признаков ишемии миокарда на электрокардиограмме (ЭКГ) в сочетании с клиническими проявлениями, а также динамикой кардиомаркеров [34]. Множество исследований сообщает о гендерных особенностях клинической картины ОКС. Хотя боль в грудной клетке является наиболее частым симптомом ИМ, женщины, по сравнению с мужчинами, реже сообщают о типичной ангинозной боли, в то время как чаще предъявляют жалобы на боль в верхних конечностях, шее и челюсти, эпигастральной области, а также слабость, головокружение, головную боль, одышку, потерю аппетита, тошноту, рвоту и учащенное сердцебиение [142, 165, 173, 174, 185, 188]. В мета-анализе 27 исследований с совокупным участием более 1,2 млн пациентов с ОКС продемонстрировано, что жалобы на боль в груди регистрировались у 79% мужчин и 74% женщин. Женщины чаще, чем мужчины сообщали о боли в межлопаточной области (ОШ 2,15; 95% ДИ 1,95–2,37), тошноте или рвоте (ОШ 1,64; 95% ДИ 1,48–1,82), а также одышке (ОШ 1,34; 95% ДИ, 1,21–1,48) и реже о боли в груди (ОШ 0,70; 95% ДИ, 0,63–0,78) и потливости (ОШ 0,84; 95% ДИ, 0,76–0,94) [173].

В исследовании VIRGO с участием 2985 пациентов с ИМ болевой синдром в грудной клетке, описываемый как боль, давление, стеснение или дискомфорт, встречался одинаково часто и у мужчин, и у женщин (89,5% и 87,0%). В то же

время, женщины чаще, чем мужчины имели другие симптомы, такие как сердцебиение, боль или дискомфорт в челюсти, шее, руках или в межлопаточной области, эпигастрии, диспепсию. Доля женщин с наличием более 3 дополнительных симптомов, не связанных с болью в груди, была выше (61,9% против 54,8%, p<0,001). Что примечательно, женщины чаще интерпретировали симптомы, как стресс или тревогу (20,9% против 11,8%, p<0,001), а мужчины - как боли мышечного характера (21,1 против 15,4%, p=0,029). По поводу этих симптомов за медицинской помощью обращались 29,5% женщин и 22,1% мужчин (p<0,001), однако у женщин чаще, чем у мужчин, описанные симптомы расценивались врачами как не связанные с сердечно-сосудистой патологией (53,4% против 36,7%, соответственно, p<0,001). Дополнительный анализ показал, что среди пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST у женщин чаще, по сравнению с мужчинами, отсутствовала боль в груди (ОШ 1,51; 95% ДИ 1,03–2,22), а среди всех пациентов у женщин старше 45 лет вероятность безболевой формы ИМ была выше, чем у мужчин (ОШ 1,39; 95% ДИ 1,01–1,92) [177].

Результаты регистрового исследования, включившего 1 143 513 пациентов с установленным диагнозом ИМ, показали более высокую частоту безболевой формы ИМ у женщин, по сравнению с мужчинами (42,0% против 30,7%; p<0,001). Установлено, что отсутствие боли и дискомфорта чаще регистрировалось у пациентов в старших возрастных категориях: среди пациентов старше 75 лет у 48,7% отсутствовала боль в груди, а в группе моложе 45 лет – только у 14,2%. Кроме того, асимптомное течение ИМ в этом исследовании ассоциировалось с повышением риска госпитальной смертности, причем молодые женщины без боли/дискомфорта имели более высокие показатели смертности, по сравнению с мужчинами того же возраста, в тоже время с возрастом эти различия уменьшались, а в группе старше 75 лет вовсе отсутствовали [51].

Оценка ЭКГ является ключевым методом диагностики ИМ и должна быть выполнена в кратчайшие сроки после первого медицинского контакта. В субанализе исследования VIRGO, в который вошли 695 женщин и 458 мужчин с ИМ с подъемом сегмента ST, подвергнутые реперфузии, показано, что у женщин

чаще выполнялась несвоевременная запись ЭКГ (более 10 мин.) после первичного медицинского контакта, а среднее время от поступления в клинику до выполнения ангиопластики у женщин было значимо выше [172]. В другой работе показано, что время от появления симптомов до первого медицинского контакта у женщин было на 34% выше по сравнению с мужчинами, а время от прибытия в стационар до проведения реперфузионной терапии – на 23% выше [194]. Несвоевременное обращение женщин за медицинской помощью и позднюю госпитализацию можно объяснить недостаточной осведомленностью и неправильной трактовкой симптомов, страхом или смущением, а также проблемами в организации работы медицинской помощи, в том числе связанными с транспортировкой [204].

Первичное ЧКВ на сегодняшний день рассматривается как предпочтительная стратегия лечения ОИМ с подъемом сегмента ST и должно быть выполнено в течение 120 минут после постановки диагноза на основании записи ЭКГ [25]. По сравнению с мужчинами, женщинам с ИМ с подъемом сегмента ST реже выполняется реперфузия, а также чаще имеются временные задержки ее выполнения. Результаты масштабного мета-анализа 26 исследований, включившего в общей сложности 98 778 пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, подвергнутых первичному ЧКВ (74,4% мужчин и 25,6% женщин), продемонстрировали, что у женщин чаще развивался кардиогенный шок, средняя продолжительность ишемии миокарда (время от появления симптомов до выполнения ЧКВ) у женщин была значительно выше, чем у мужчин (87,5 и 70,8 мин., соответственно, $p<0,0001$) [47]. Согласно результатам другого анализа данных, 10 175 пациентов с ОИМ (29% женщин), женщины имели более высокий класс острой сердечной недостаточности (ОСН) по Killip, им реже выполнялось ЧКВ [189].

В исследовании HORIZONS-AMI женщины с ИМ с подъемом сегмента ST позже доставлялись в рентген-операционную после появления симптомов (время симптом-баллон 237,5 против 218 минут, соответственно, $p=0,007$), реже подвергались первичному ЧКВ, по сравнению с мужчинами (90,7 против 93,5%,

p=0,006), а также у женщин чаще применялась только консервативная стратегия (6,9% против 4,7%, соответственно, p=0,01) [161].

Многие исследования выявили более высокую частоту геморрагических осложнений у женщин с ИМ. В исследовании HORIZON-AMI женский пол являлся независимым предиктором больших кровотечений, даже после поправки на основные показатели (ОР 1,81; 95% ДИ 1,41–2,33, p<0,0001) [161]. В другом исследовании, в котором проводилась оценка геморрагических осложнений у 850 пациентов с ИМ, средняя частота всех кровотечений не различалась между мужчинами и женщинами, однако у женщин чаще регистрировались умеренные кровотечения (по шкале TIMI) как в период госпитализации (5% против 2,2%, p=0,02), так и в отдаленном периоде наблюдения (14,7% против 9,7%, p=0,03). Желудочно-кишечные кровотечения встречались чаще, а предшествующий язвенный анамнез отмечен у 11,1 % в группе кровотечений, против 3,3% в группе без таковых (p<0,001) [58]. Ряд исследований продемонстрировал более высокую частоту перипроцедурных геморрагических осложнений у женщин, как при использовании трансфеморального, так и радиального доступа, в тоже время последний считается более безопасным, хотя диаметр лучевой артерии у женщин меньше, чем у мужчин [47, 92, 111, 162].

Преимущества оптимальной медикаментозной терапии ИБС, включающей антитромбоцитарную терапию, статины, бета-блокаторы, блокаторы ренин–ангиотензин-альдостероновой системы, продемонстрированы независимо от половой принадлежности, и потому она должна одинаково проводиться у женщин по тем же принципам¸ что и у мужчин. Тем не менее, при анализе литературных данных обращают на себя внимание некоторые различия медикаментозной терапии ИБС у женщин и мужчин. Согласно результатам одного из исследований, включившего 5018 пациентов (1279 женщин и 3739 мужчин), подвергнутых ЧКВ, женщины чаще прекращали прием двойной антитромбоцитарной терапии (59,1% против 55,9%, p=0,007), что было обусловлено развитием кровотечений, которые чаще регистрировались у женщин, а также низкой приверженностью к лечению [163]. В исследовании HORIZONS-AMI женщины, по сравнению с мужчинами,

реже в лечении получали статины (92,1% против 94,3%, p=0,03) и бета-блокаторы (86,6% против 89,4%, p=0,03) на момент выписки [161]. По данным мета-анализа, выполненного Doyle и соавт., женщинам реже назначались бета-блокаторы (71,2% против 72,3%, p=0,003), но чаще применялись блокаторы кальциевых каналов (21,3% против 14,5%, p<0,001) и антидепрессанты (8,1% против 5,8%, p=0,013) [189]. Еще в одном крупном ретроспективном исследовании авторами показано, что женщины реже получали терапию статинами. Так среди 24 809 пациентов с установленным диагнозом ИБС прием статинов отмечен у 81,9% женщин и 87,7% мужчин (p<0,001), а к концу периода наблюдения продолжали терапию статинами только 67,0% женщин и 71,4% мужчин (p<0,001) [77].

Из вышесказанного можно заключить, что перечисленные гендерные особенности клинических проявлений ИМ у женщин обуславливают более позднее обращение их за медицинской помощью, кроме того, у них реже, по сравнению с мужчинами, частота выполнения лечебных интервенционных вмешательств, что в совокупности влияет на большую частоту госпитальных осложнений и смертности у женщин.

Широкое внедрение в клиническую практику диагностической ангиографии КА позволило выявить гендерные различия коронарного русла. Установлено, что у женщин диаметр КА меньше, чем у мужчин с поправкой на площадь поверхности тела [131]. Исследование CASS оценивало распространенность атеросклеротического поражения КА среди 8157 участников (34% женщин), разделенных на подгруппы по клиническим проявлениям: типичная стенокардия, вероятная стенокардия и неспецифическая боль в груди. В целом результаты исследования показали более высокую распространённость ИБС среди мужчин, по сравнению с женщинами. Так, в группе пациентов с типичной стенокардией обструктивная ИБС выявлена у 93% мужчин и 72% женщин, в группе вероятной стенокардии обструктивное поражение коронарного русла выявлено у 66% мужчин и 36% женщин. Стоит отметить, что с возрастом распространенность ИБС возрастала во всех группах, однако в группе вероятной стенокардии среди

мужчин старше 70 лет ИБС выявлена почти у 100%, в то время как у женщин того же возраста только у 50% [48, 181].

В исследовании Gu и соавт., по данным компьютерной томографии КА, оценивалось прогрессирование коронарного атеросклероза у 1046 пациентов с подозрением на ИБС. В окончательный анализ включены 953 пациента (63,8% мужчин), длительность наблюдения составила в среднем 4,9±1,1 года. Авторами работы сделан вывод о существующих гендерных различиях прогрессирования коронарного атеросклероза, а именно у мужчин степень его прогрессирования значимо выше, по сравнению с женщинами. Так, частота появления новых значимых стенозов в проксимальных сегментах передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ), огибающей ветви (ОВ) или правой коронарной артерии (ПКА), увеличение общего количества стенозов и вовлеченных сегментов у мужчин было значимо выше, чем у женщин. Прогрессирование коронарного атеросклероза в этом исследовании ассоциировалось с развитием основных неблагоприятных событий, независимо от пола [168].

Примечательно, что, несмотря на то, что, по сравнению с мужчинами, женщины с ИМ старше и имеют больше коморбидной патологии, окклюзионно-стенотическое поражение коронарного русла, по данным коронароангиографии (КАГ) и аутопсии, у них встречается реже [69, 160, 216]. Данные Национального сердечно-сосудистого регистра показали, что у женщин с ОКС вероятность обструктивного поражения КА была на 50% ниже, по сравнению с мужчинами, согласно другому регистру, у женщин при ОКС чаще выявлялось отсутствие обструктивного атеросклероза КА, по сравнению с мужчинами (10-25% против 6-10%) [98]. В исследовании TIMIIIB с участием 1473 пациентов с ОКС (33% женщин) у женщин, по данным КАГ, визуализировалось меньше стенозов более 70% и меньше артерий с наличием стенозов. Несмотря на менее обширное поражение КА, не выявлено различий в риске смерти от сердечно-сосудистых причин, повторного ИМ и инсульта между мужчинами и женщинами [135, 181].

В анализе исследования PROSPECT, по данным ангиографического и внутрисосудистого ультразвукового исследования, выполненного у 697 пациентов

с ОКС, оценивались половые различия в тяжести и распространенности поражения КА. Исследование показало, что степень поражения КА у женщин была значимо меньше, по сравнению с мужчинами, что проявлялось меньшим количеством симптом-несвязанных поражений и меньшим количеством пораженных сосудов. Кроме того, разрыв атеросклеротической бляшки у женщин встречался реже, чем у мужчин, а сами бляшки у женщин были меньшего размера и морфологически характеризовались меньшим объемом некротического ядра, кальция, фиброзной и фиброзно-жировой ткани [90].

На сегодняшний день доказано, что разрыв фиброзной оболочки атеросклеротической бляшки является наиболее частой причиной острого тромбоза КА и развития ИМ. Считается, что склонная к разрыву атеросклеротическая бляшка характеризуется наличием большого некротического липидного ядра, покрытого тонкой фиброзной оболочкой, неоангиогенеза, кровоизлияний в толщу бляшки, «пятнистой» кальцификации, а также активацией локального воспалительного процесса [100]. Тем не менее, патологоанатомические исследования показали, что частота разрыва бляшки, приведшего к коронарному тромбозу, выше у мужчин, чем у женщин (≈80% против ≈60%) [212].

В последнее время появляются данные, свидетельствующие о наличии специфичных для женщин патофизиологических механизмов развития ИМ, не связанных с прогрессированием атеросклероза, нестабильностью атеросклеротических бляшек и обструктивным поражением КА. В качестве других механизмов, приводящих к развитию ишемии и ИМ у женщин, рассматриваются эрозия атеросклеротической бляшки, а также поражение микрососудистого русла миокарда.

Считается, что эрозия бляшки развивается вследствие дисфункции эндотелия, а бляшки, подверженные этому процессу, отличаются меньшим размером липидного ядра, большей степенью пролиферации гладкомышечных клеток и меньшей активностью локального воспаления, а также меньшим процентом стенозирования, по сравнению с нестабильными бляшками [139]. Помимо этого,

эрозия атеросклеротической бляшки приводит к образованию меньшего количества тромботических масс, что клинически проявляется меньшей частотой внезапного ИМ и большей встречаемостью предынфарктной стенокардии, а также меньшей площадью поражения миокарда [139, 151]. Исследования аутопсийного материала показали более высокую распространенность эрозий атеросклеротических бляшек в развитии коронарного тромбоза при внезапной сердечной смерти у женщин, по сравнению с мужчинами [151].

Оценка поражения атеросклеротических бляшек КА с помощью оптической когерентной томографии у 773 пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST показала, что пациенты с эрозией бляшки, в сравнении с пациентами с ее разрывом, были статистически значимо моложе (54,6±10,6 лет против 58,8±10,4 лет, $p<0,001$), а доля пациентов моложе 50 лет была выше (33,0% против 18,8%, $p<0,001$). После стратификации по возрасту и полу было установлено, что эрозия атеросклеротической бляшки чаще всего встречалась у женщин моложе 50 лет и снижалась после 50 лет (47,1% против 17,4%, $p=0,009$) [117].

В другой работе оценивались различия симптом-зависимой бляшки между женщинами с ОКС, разделенными на группы в пременопаузе и постменопаузе. Авторами показано, что в группе женщин в постменопаузе чаще визуализировалось многососудистое поражение коронарного русла, а разрыв атеросклеротической бляшки был наиболее частой причиной ОКС. Напротив, у женщин в пременопаузе чаще выявляли эрозию атеросклеротической бляшки (39,18% против 55,32%; $p=0,0254$) [75]. Ряд исследований сообщает о защитном действии эстрогена в отношении эндотелия, а также прогрессирования атеросклероза и разрыва атеросклеротических бляшек [64, 121].

Термин ИМ без обструкции коронарных артерий (ИМБОКА) используется при наличии критериев ИМ-отсутствии обструкции КА и является следствием коронарных механизмов (например, спонтанная диссекция КА, коронарный спазм или коронарная эмболия), а также других некардиальных причин. Ранее синдром Такоцубо и миокардит относили к понятию ИМБОКА, однако, согласно четвертому универсальному определению, ИМ исключен из этой подгруппы.

Согласно литературным научным данным, ИМ без поражения КА у женщин встречается чаще, чем у мужчин (10,5% против 3,4%, p<0,0001), а клинические исходы у этой категории пациентов лучше по сравнению с группой пациентов, перенесших ИМ на фоне окклюзии КА [204].

Таким образом, несмотря на более старший возраст и выраженный коморбидный фон у женщин, госпитализированных с ОКС, поражение коронарного русла у них характеризуется меньшей частотой окклюзионно-стенотических изменений, а также более стабильной морфологией атеросклеротических бляшек, кроме того, у них чаще регистрируются другие механизмы развития ИМ.

1.3. Роль половых гормонов в развитии инфаркта миокарда у мужчин и женщин

Несмотря на многочисленные исследования, механизмы, связанные с реализацией неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза у женщин, до конца не изучены. В последнее время все большее внимание уделяется влиянию половой принадлежности и роли половых гормонов в развитии сердечно-сосудистых осложнений как у женщин, так и у мужчин.

Тестостерон – это основной мужской половой гормон, оказывающий влияние на множество физиологических механизмов. Многочисленные исследования подтвердили, что уровень циркулирующего тестостерона у мужчин достигает пика в среднем возрасте и постепенно снижается по мере старения [43, 44]. Данные о влиянии эндогенного тестостерона на ССЗ противоречивы. Ряд авторов сообщает о защитном действии тестостерона на ССС, а также о влиянии его дефицита на развитие ИБС, АГ, ожирения, дислипидемии и СД [195]. В недавней работе показано, что уровень эндогенного тестостерона у пациентов со стабильной ИБС и планируемым аортокоронарным шунтированием (n=50) был значительно ниже, по сравнению с мужчинами того же возраста без ИБС (n=50) [156]. В другом исследовании, по данным компьютерной томографии у 212

мужчин старше 65 лет со стабильной ИБС, низкий уровень тестостерона ассоциировался с более высокой степенью кальцификации КА [128].

В ряде исследований степень атеросклеротического поражения КА была обратно пропорциональна уровню эндогенного тестостерона [195]. Напротив, в исследовании, включившем 552 мужчин старше 65 лет, уровень эндогенного тестостерона не повышал риск развития ИБС, инсульта или атеросклероза периферических артерий за 7-летний период наблюдения [85]. В работе Rallidis и соавт. оценка уровня свободного тестостерона у 612 мужчин со стабильной ИБС показала, что 5-летний риск смертности от сердечно-сосудистых причин среди пациентов с низким уровнем свободного тестостерона выше в 2,8 раза, по сравнению с пациентами с нормальным уровнем [126].

Австралийские исследователи проанализировали связь уровня андрогенов со смертностью у 3690 мужчин в возрасте от 70 до 89 лет за период наблюдения 6,7±1,8 лет, всего в исследовании зарегистрировано 974 случая смерти от всех причин, среди них 325 по причине ИБС. Согласно полученным результатам, высокий уровень тестостерона ассоциировался с более низкими показателями смертности от всех причин, в то время как связь тестостерона и смертности по причине ИБС была схожей, но не достигла статистической значимости [115]. В другом крупном когортном исследовании с участием 149 436 мужчин в возрасте 40-69 лет в течение 11,3 лет зарегистрировано 10 053 смертельных исхода. Низкий уровень тестостерона был связан с более высокими показателями смертности от всех причин. По данным многофакторного анализа, обратная связь тестостерона с сердечно-сосудистой смертностью была показана в однофакторном анализе, но в многофакторном анализе эта связь не выявлена [158].

Результаты недавно опубликованного мета-анализа, включившего более 20 000 мужчин, продемонстрировали отсутствие влияния концентрации тестостерона на ОР общей и сердечно-сосудистой смертности после внесения поправки на возраст, курение, индекс массы тела (ИМТ) и окружность талии (ОТ) [190].

Множество исследователей проводили оценку пользы заместительной гормональной терапии (ЗГТ) тестостероном на кардиоваскулярные исходы у мужчин. Результаты рандомизированных клинических исследований показали, что применение тестостерона неэффективно в отношении снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, более того, в ряде работ выявлено увеличение риска развития ИМ у мужчин на фоне терапии тестостероном [53, 114]. В то же время существуют работы, в которых показано положительное влияние ЗГТ на сердечно-сосудистые конечные точки, а также безопасность применения ЗГТ в отношении ССЗ и смертности у некоторых подгрупп пациентов. Ряд авторов сообщает о прямом дозозависимом влиянии тестостерона на конечные точки [56, 195, 196, 198, 199].

Эстроген – это стероидный женский половой гормон, который вырабатывается в основном в яичниках. Реализация биологических эффектов эстрогена происходит через эстрогеновые рецепторы, которые расположены не только в репродуктивных органах, но также широко экспрессируются в сердце, сосудах и в других органах и тканях [78]. Согласно данным литературы, эндогенный эстроген оказывает антиатерогенное, антиоксидантное действие, положительно влияет на уровень артериального давления, работу ренин–ангиотензин-альдостероновой системы, эндотелиальную функцию (повышает выработку простациклина и оксида азота и снижает продукцию эндотелина), а также снижает продукцию цитокинов и маркеров воспаления, снижает пролиферацию гладкомышечных клеток, оказывает антиапоптотическое действие. Прогестерон–другой стероидный гормон, синтезируемый в яичниках–подобно эстрогену оказывает положительное влияние на сосудистую стенку, а также антиатерогенное действие, снижая уровень ЛПНП и повышая уровень ЛПВП [66, 176, 179, 180].

Как уже было сказано выше, женщины в пременопаузе имеют относительно низкий риск развития ССЗ и смертности, в то время как у женщин в постменопаузе он многократно повышается, достигая такового или даже более высокого, чем у мужчин [91]. Доказано, что уровень АД у мужчин значимо выше, чем у женщин того же возраста до наступления менопаузы [220]. Кроме того,

согласно мета-анализу, включившему 32 исследования с участием 310 329 женщин, преждевременная или ранняя менопауза ассоциируется с повышением риска развития ИБС, атеросклероза каротидного бассейна, смертности от ИБС или сердечно-сосудистых причин [52]. Предполагается, что более позднее развитие ССЗ у женщин обусловлено кардиопротективным действием половых гормонов, которое ослабевает с наступлением менопаузы ввиду уменьшения эстрогена и повышения тестостерона. Установлено, что снижение продукции эстрогена и связанная с этим активация вазоконстрикторных механизмов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы является ведущим механизмом в патогенезе АГ у женщин в постменопаузе [71]. Кроме того, снижение уровня эндогенных эстрогенов ассоциируется с повышением уровня циркулирующих свободных жирных кислот, формированием висцерального типа ожирения, что повышает вероятность развития метаболического синдрома, инсулинорезистентности и нарушений углеводного обмена [120, 147, 155].

В недавно опубликованном исследовании с участием 2834 женщин в постменопаузе более высокий уровень эндогенного эстрадиола ассоциировался с более низким риском развития ИБС за период наблюдения более 12 лет, в то время как более высокий уровень тестостерона ассоциировался с увеличением риска развития ССЗ и ИБС, а более высокое соотношение тестостерона/эстрадиола ассоциировалось с повышенным риском развития ССЗ [84]. Еще в одном проспективном когортном исследовании была продемонстрирована связь эндогенного эстрадиола с развитием ИБС у женщин в постменопаузе, однако после поправки на АД, индекс массы тела и холестерин связь не сохранялась [81]. Напротив, мета-анализ, выполненный Wang и соавт., показал, что высокие уровни эндогенного тестостерона и эстрадиола не были связаны с риском развития ИБС у женщин в постменопаузе [82].

Несмотря на то, что физиологические эффекты эндогенных гормонов у женщин рассматриваются как кардиопротективные, рандомизированные клинические исследования не продемонстрировали убедительных данных о положительном влиянии ЗГТ в отношении первичной профилактики ИБС и смертности от ССЗ у

женщин в постменопаузе. Одно из наиболее ранних исследований в этой области Women's Health Initiative продемонстрировало, что коррекция дефицита эстрогенов у женщин в постменопаузе позволяет снизить риски сердечно-сосудистых осложнений [65]. Однако более поздние исследования позволяют сделать вывод, что ЗГТ не оказывает положительных физиологических эффектов, сходных с эндогенными стероидными гормонами, а, напротив, повышает риски развития ИБС, инсульта и тромбоэмболических осложнений [123]. Ряд авторов объясняет отсутствие кардиопротективного и антиатеросклеротического эффекта ЗГТ сниженной экспрессией рецепторов эстрогена у женщин в постменопаузе [70]. Эксперты заключают, что на данный момент, применение ЗГТ у женщин в менопаузе не рекомендовано для первичной или вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий. Кроме того, у женщин в постменопаузе, перенесших ИМ, прием ЗГТ должен быть прекращен [204].

Таким образом, можно констатировать, что в настоящее время отсутствует однозначное понимание влияния половых гормонов на ССС у мужчин и женщин. Большинство работ по изучению гормонального статуса проведено на больных со стабильным течением ИБС, тогда как исследования, посвященные изучению связи половых гормонов ОИМ в гендерном аспекте, носят единичный характер.

Глава II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего в исследование включены 657 пациентов, перенесших ИМ. Исследование проводилось на базе кафедры терапии ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Для оценки гендерных особенностей заболеваемости и смертности от ИМ в РД получены абсолютные данные о заболеваемости и смертности взрослых жителей республики в возрасте от 18 лет и старше. Данные получены в Республиканском кардиологическом диспансере и в МЗРД. Данные о численности женского и мужского населения предоставлены из Дагестанстата. На основании абсолютных данных рассчитывались интенсивные показатели как число случаев на 100 тысяч населения. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

2.1. Материал и дизайн исследования

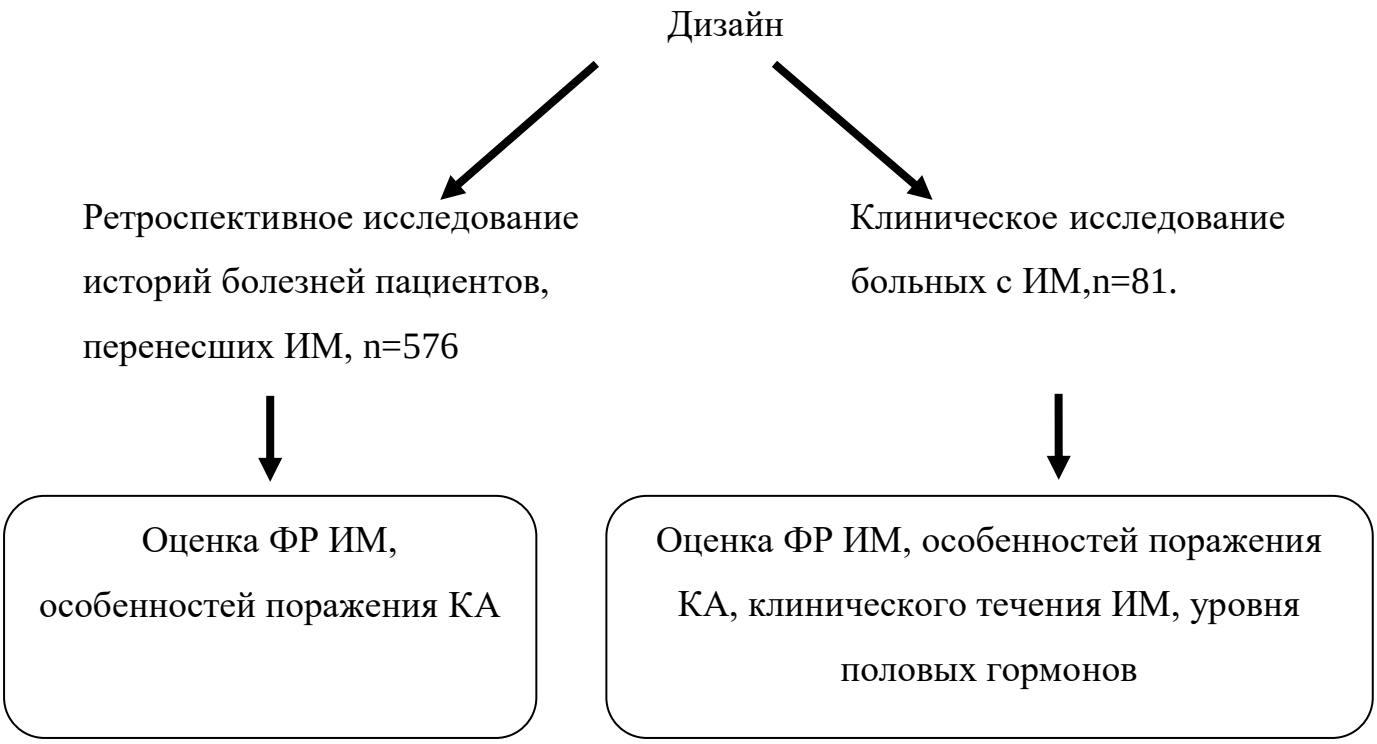


Рисунок 1. Дизайн исследования

В ретроспективное исследование были включены данные историй болезни 576 пациентов с подтверждённым диагнозом ИБС, перенесённого ИМ, которые находились на обследовании и лечении в Республиканском кардиологическом диспансере г. Махачкала, в котором оценивались ФР ИМ. Из них 516 мужчин, средний возраст которых составил 58,7±8,3 года и 60 женщин - средний возраст 62,2±6,4 года. Для выявления особенностей клинического течения и определения роли половых гормонов в патогенезе ИМ было проведено исследование гормонального статуса у 81 пациента, госпитализированных в инфарктное отделение РКБСМП с диагнозом ИМ, мужчин было 45, а женщин - 36. В связи с задачами исследования, определение гормонального статуса у мужчин проводилось в 2-х возрастных группах – 30–49 и 50-70 лет. Контрольную группу составили 20 здоровых мужчин. Исследование гормонального статуса также было проведено у 36 женщин с ИМ, контрольную группу составили 20 здоровых женщин.

Группа мужчин, состоящая из 45 человек, была разделена по возрасту в соответствии с целью исследования на 2 группы – 30-50 и 50-70 лет. I – ю группу составили 20 мужчин, средний возраст 44,6±5,06 лет; II группу – 25 мужчин, средний возраст 59,4±6,48 лет. В группу контроля (III) вошли 20 здоровых мужчин, средний возраст 55,5±9,24 лет.

Оценка концентраций эстрогенов и прогестерона проведена в группе, состоящей из 36 женщин (I группа), госпитализированных с ИМ. Возраст обследованных составил 59,2±0,7 лет. Все женщины I группы находились в постменопаузе, возраст наступления которой составил в среднем 53,0±8,1. В группу контроля вошли 20 здоровых женщин в постменопаузе (II группа), средний возраст которых составил 58,1±0,6 лет. Возраст наступления менопаузы во II группе составил 54,2±7,1 лет. Сравниваемые группы (I и II) не имели статистически значимых различий по возрасту ($p>0,05$).

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Наличие подтвержденного ИМ в анамнезе.

2. Отсутствие тяжелой сопутствующей патологии, способной повлиять на прогноз во время госпитализации:

• любые инфекционные и онкологические заболевания;

• тяжелая хроническая печеночная и почечная недостаточность.

3. Наличие информированного согласия (для пациентов, включенных в 2018-2019 гг.).

Критерии исключения больных из исследования:

1. Невозможность или нежелание больного дать добровольное информированное согласие на участие в исследовании или нарушение его протокола.

2. Решение пациента прекратить участие в исследовании.

3. Депрессия и другие серьезные психические заболевания.

Критерии выхода больных из исследования (причины выхода из исследования регистрировались в соответствующем разделе индивидуальной регистрационной карты пациента)**:**

1. Решение пациента прекратить своё участие в исследовании.

2. Появление в процессе исследования критериев исключения из исследования.

От всех пациентов и здоровых лиц было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в медицинском исследовании.

2.2. Методы исследования

На всех больных заполнялась индивидуальная регистрационная карта пациента, включающая паспортную часть, жалобы, данные анамнеза, результаты физикального осмотра, показатели лабораторно – инструментальных исследований.

Сбор жалоб и анамнеза в группе наблюдения проводился по специально разработанным анкетам, в которые включались вопросы, касающиеся особенностей болевого синдрома или других клинических проявлений ИМ,

анамнеза заболевания, в том числе подробный анализ догоспитального периода ИМ, анамнеза жизни с особым вниманием к факторам риска ИБС.

Пациентам проводилось стандартное физикальное обследование, включающее: антропометрическое исследование с расчетом ИМТ по формуле: ИМТ = масса тела (кг)/рост (м)^2. Оценка ожирения проводилась по ИМТ. Критерием избыточной массы тела являлся ИМТ в диапазоне 25-29,9 кг/м^2, ожирение I степени – ИМТ 30-34,9 кг/м^2, ожирение II степени ИМТ 35-39,9 кг/м^2, ожирение III степени ИМТ>40кг/м^2.

Все пациенты изучаемой группы наблюдались в течение всей госпитализации, у них фиксировались все осложнения ИМ, начиная с первых часов заболевания до выписки из стационара.

В анализ включались осложнения, возникшие, в том числе, на догоспитальном этапе (записи врачей приемного отделения).

Все пациенты были обследованы по единому плану:

- общеклиническое обследование (сбор анамнеза, объективное обследование, расчет ИМТ);
- данные анамнеза: вредные привычки, наследственный анамнез, менопауза у женщин;
- лабораторные методы исследования (общий анализ крови, биохимический анализ крови (общий белок, ОХ, ЛПНП, ЛПВП, ТГ, глюкоза, билирубин, креатинин, мочевина, общий билирубин, прямой билирубин, мочевая кислота, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза), реакцию на тропонин, коагулограмму (активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время, протромбиновый индекс, фибриноген), общий анализ мочи.
- инструментальные методы исследования (ЭКГ, эхокардиография, КАГ).
- оценка гормонального статуса у женщин на содержание эстрадиола и прогестерона, у мужчин – тестостерона в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Лабораторные методы исследования проводились в лабораториях Республиканской клинической больницы скорой медицинской помощи,

исследования ИФА проводились в лаборатории медицинского центра медицинского центра «Здоровье» г. Махачкала.

В ходе анализа результатов применяли критерии рекомендаций Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению дислипидемий 2016 в соответствии с которыми увеличенным уровнем считается содержание ОХ>5,0 ммоль/л, ЛПНП>1,4 ммоль/л (так как пациенты с ИМ относятся к группе очень высокого риска), ТГ>1,7 ммоль/л, оптимальными показателями ЛПВП - >1,0 ммоль/л для мужчин и >1,2 ммоль/л для женщин [23].

Определение уровней общего тестостерона у мужчин и эстрадиола и прогестерона у женщин проводилось методом ИФА с использованием реактивов («Biomedica Medizin produkte Gmb H &co», Австрия) на приборе Униплан. Для исключения ошибочных результатов выполнялось двукратное повторение исследования. Референсные значения тестостерона у мужчин находились в диапазоне 3,5-8,6 нг/мл, эстрадиола у женщин в постменопаузе – 15-60 нг/мл, прогестерона – 0,1-1 нг/мл.

Регистрацию ЭКГ всем больным осуществляли на электрокардиографе «SCHILLERAT – 2 plus» (Швейцария) в 12 стандартных отведениях. Признаки гипертрофии левого желудочка диагностировали по Корнельскому индексу и индексу Соколова-Лайона. Оценивали специфические нарушения ЭКГ - отклонение электрической оси сердца, нарушение деполяризации желудочков (комплекс QRS), нарушения реполяризации (сегмент ST, зубцы T и U), проявления гипертрофии камер сердца, нарушения ритма и проводимости).

Методика двухмерной эхокардиографии проводилась на аппарате GE “Vivid 7 Pro” с мультичастотным секторным датчиком с частотой 2,5-5,0 Мгц. Исследование проводили в положении пациента лежа на левом боку или на спине. Оценивались стандартные общепринятые показатели, в том числе характеризующие систолическую и диастолическую функции левого желудочка (ЛЖ): фракция выброса (ФВ), ударный объём, минутный объём, конечный систолический и конечный диастолический размер ЛЖ, доплеровские показатели трансмитрального кровотока. Оценивали наличие и степень выраженности

гипертрофии миокарда ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ. Для оценки сократительной функции миокарда ЛЖ, его диастолической функции и для контроля внутрисердечных потоков использовали дуплексный режим.

Селективная КАГ выполнялась по существующим стандартам по методу Сельдингера на ангиографической установке Innova 4100 (GE, Германия) в республиканской клинической больнице скорой медицинской помощи в г. Махачкала. Коронароангиография осуществлялась пациентам либо в первые часы ИМ, в сроки до 12 часов для определения возможности восстановления коронарного кровотока методом баллонной ангиопластики и стентирования, либо при наличии экстренных и срочных показаний (рецидив ИМ, ранняя постинфарктная стенокардия) - после 1-х суток ИМ, либо в случае невозможности выполнения в течение первых 12 часов, после 10-го дня заболевания.

Пациентам, которые обследовались в Республиканском кардиологическом диспансере, КАГ проводилась на базе Дагестанского центра кардиологии и сердечно – сосудистой хирургии. При КАГ оценивались анатомические особенности КА (тип кровотока, наличие мышечных мостиков), количество пораженных КА. Оценивались варианты поражения КА: одно-, двух- и трехсосудистое. Сужение расценивали как гемодинамически значимое при стенозе КА ≥ 60%.

2.3. Методы статистической обработки результатов исследования

Результаты были статистически обработаны с помощью программ «Microsoft Excel» и «Statistica 6.0». Определяли следующие статистические показатели для нормального распределённого признака: среднюю арифметическую (M), стандартное отклонение (±SD). Достоверность различий, исследуемых выборочных данных при нормальном распределении с учётом равенства дисперсий групп, определяли при помощи критерия Стьюдента (t) (для несвязанных выборок) и парного критерия Стьюдента (для связанных выборок).

При малом числе наблюдений и непараметрическом их распределении для оценки достоверности различий, исследуемых выборочных данных использованы непараметрические критерии: критерий Манна-Уитни (при несвязанных выборках) и критерий Вилкоксона (при связанных выборках).

Оценка силы связи между признаками производилась по результатам корреляционного анализа с определением коэффициента корреляции Пирсона (R) (для нормального распределения). Различия считались значимыми при $p<0,05$.

Глава III. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Гендерные особенности заболеваемости и смертности инфаркта миокарда в Республике Дагестан

Ишемическая болезнь сердца, особенно ИМ, является актуальной медико-социальной проблемой в связи с высокой заболеваемостью и смертностью, причём данные эпидемиологических характеристик значительно варьируют между странами и отдельными территориями одной страны. На показатели заболеваемости и смертности от ИМ оказывают влияние генетические особенности, образ жизни и питания населения, экологические и природно-климатические факторы, уровень развития здравоохранения на отдельных территориях. Как свидетельствуют научные данные, имеются и значимые различия в показателях заболеваемости и смертности от ИМ в мужской и женской популяциях [4, 40, 169].

В связи с этим изучение гендерных особенностей заболеваемости и смертности от ИМ в отдельно взятом регионе–Республике Дагестан, представляет несомненный научный интерес.

Гендерные особенности заболеваемости ИМ в Республике Дагестан изучены у взрослых старше 18 лет, по данным статистической отчётности Минздрава РД за 2014-2019 гг. Оценка смертности от ИМ у лиц старше 18 лет оценивалась по данным врачебных свидетельств о смерти за этот же период.

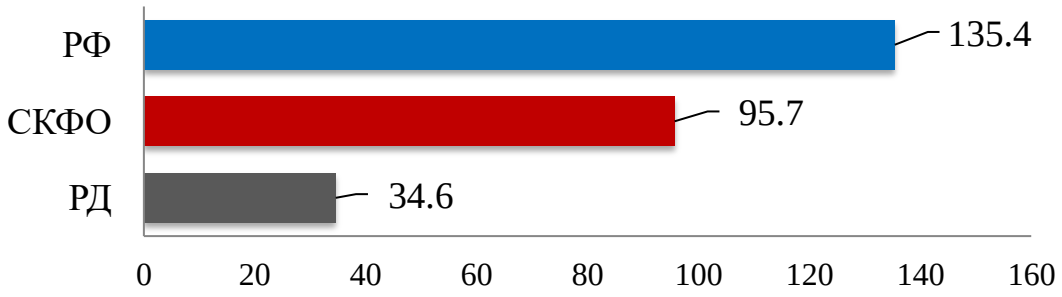


Рисунок 2 - Заболеваемость инфарктом миокарда в республике Дагестан у взрослых (18 лет и старше) за 2014-2019 гг.

На Рисунке 2 представлены показатели заболеваемости ИМ в РД за пятилетний период в сравнении с аналогичными показателями в Северо-Кавказком федеральном округе (СКФО) и в РФ. Как видим, в Дагестане ситуация с заболеваемостью ИМ более благоприятная, чем в СКФО и РФ. Уровень заболеваемость ИМ в РФ почти в 4 раза превышает аналогичный показатель по Дагестану.

Учитывая цели и задачи настоящего исследования, были изучены и гендерные особенности заболеваемости ИМ в РД за 2014-2019 гг. Данные представлены на Рисунке 3.

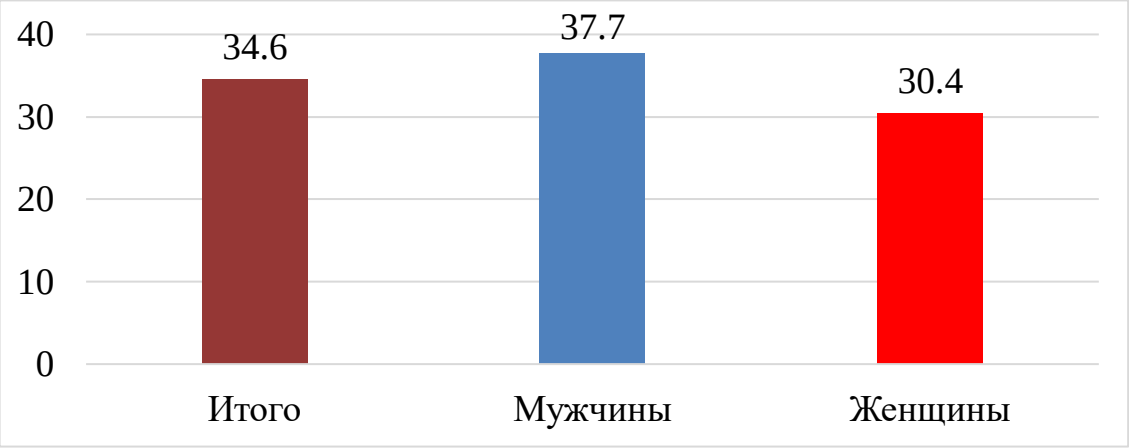


Рисунок 3 - Гендерные особенности заболеваемости инфарктом миокарда в Дагестане за 2014-2019 гг.

Как видим, заболеваемость ИМ у мужчин на 24,0 % выше, чем у женщин, выявленные различия в уровнях заболеваемости статистически значимы ($p<0,05$). В большинстве научных исследований, посвящённых изучению особенностей заболеваемости ИМ в разных популяциях, также установлен факт большей заболеваемости ИМ у мужчин в сравнении с женщинами [4, 141].

Важным эпидемиологическим показателем является смертность от ИМ, причём данный показатель в определённой степени характеризует и качество медицинской помощи населению в регионе. Данные о смертности от ИМ в Дагестане в сравнении с аналогичными показателями по СКФО и РФ представлены на Рисунке 4.

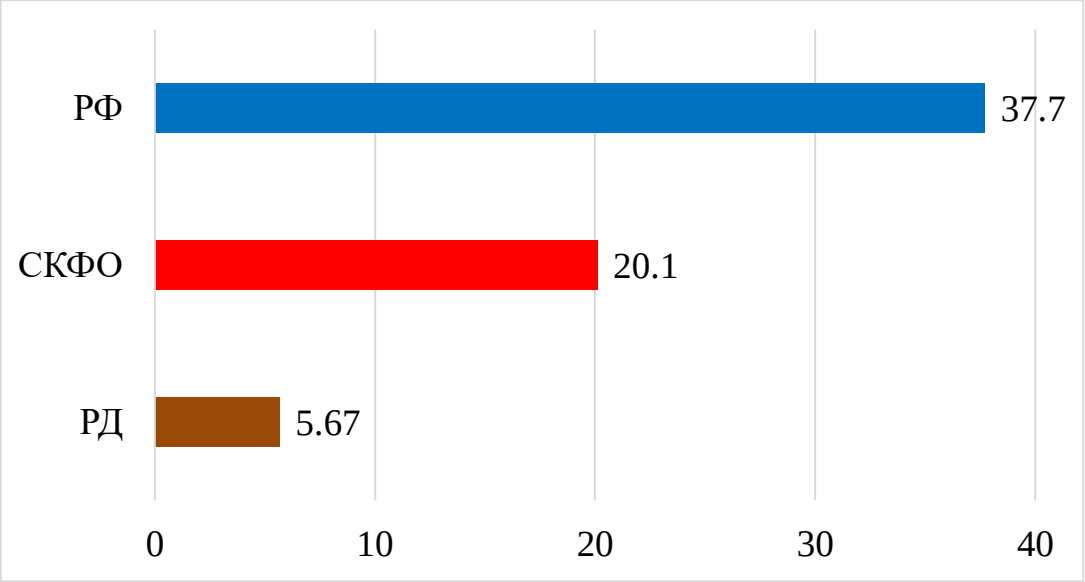


Рисунок 4 - Смертность от инфаркта миокарда в республике Дагестан у взрослых (18 лет и старше) за 2014-2019 гг.

Как видим, в Дагестане в сравнении с РФ и СКФО отмечаются значительно более низкие показатели смертности. Так, в сравнении с РФ смертность от ИМ ниже в 6,6 раза, а в сравнении с СКФО в 3,5 раза. Более низкие показатели смертности от ИМ в Дагестане могут быть связаны с низкими показателями заболеваемости, поскольку между данными показателями существует прямая корреляционная зависимость.

Рисунок 5 - Гендерные особенности смертности от инфаркта миокарда в Дагестане за 2014-2019 гг.

Изучение гендерных особенностей смертности от ИМ в Дагестане, представленных на Рисунке 5, показало, что у мужчин смертность в 1,8 раза

выше, чем у женщин, разница статистически достоверна ($p<0,05$). Следует отметить, что полученные данные противоречат ряду исследований, в которых установлена более высокая смертность от ИМ у женщин, по сравнению с мужчинами, что объясняется тем, что ИМ у женщин развивается в более пожилом возрасте, а также наличием сопутствующих заболеваний и менее частым применением реваскуляризации КА [18, 30]. Так, более высокая смертность от ИМ у женщин отмечается в странах Европы и США [42, 164, 170]. В Дагестане, как видим, ситуация со смертностью от ИМ противоположная, это подтверждают и результаты, полученные в исследовании С.А. Гаджиевой, 2017 г. [6]. Показатели смертности от ИМ в настоящем исследовании представлены в Таблице 1.

Таблица 1 - Смертность от инфаркта миокарда у мужчин и женщин по возрастным группам за 2014-2019 гг. (число случаев на 100 тыс. населения)

Возрастные группы	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	79 лет и старше
Мужчины	-	1,1	1,8	2,5	4,7	5,1
Женщины	-	0,8	1,2	3,8	4,2	4,8

Превышение показателя смертности от ИМ у мужчин над соответствующим показателем у женщин отмечается во всех возрастных группах, причём и у мужчин, и у женщин наибольшая смертность приходится на возрастную группу 70 лет и старше.

Выявленные гендерные особенности смертности от ИМ в Дагестане требуют более детального изучения.

3.2. Гендерные различия факторов риска инфаркта миокарда

Таблица 2 - Возрастная структура пациентов с ИМ в зависимости от пола

Возраст	Мужчины, абс. число, (n=561)	Мужчины, %	Женщины, абс. число, (n=96)	Женщины,%
30 - 39	1	0,2%	0	0%
40 - 49	41	7,3%	1	1,0%
50 - 59	126	22,5%	26	27,1%
60 - 69	307	54,7%	46	47,9%
70 - 79	86	15,3%	23	24,0%

Для анализа гендерных особенностей возраста развития ИМ все больные были разделены по возрастным группам 30-39 лет, 40-49, 50-59, 60-69, 70 лет и старше. Распределение больных по возрастным группам в зависимости от половой принадлежности представлено в Таблице 2. Как видно из данных, представленных в ней, около половины всех случившихся инфарктов развивались у пациентов в возрасте 60-69 лет. В возрастных группах 30-39 и 40-49 лет ИМ перенесли 42 мужчин (7,5%) и только 1 женщина (1,0%), (p=0,033). В возрастной группе старше 70 лет ИМ был диагностирован у 24,0% женщин и у 15,3% мужчин, (p=0,036). Полученные данные, возможно, подтверждают мнение о кардиопротекции, связанной с эстрогенами. Исходя из полученных данных, можно отметить, что статистически значимые различия распределения мужчин и женщин по возрастным группам ($p<0,05$) связаны с преобладанием среди мужчин пациентов более молодого возраста.

Известно, что социально-экономические факторы влияют на риск развития ИМ. Заболеваемость ИМ выше в группах населения с низким социально – экономическим статусом, как правило, обратно пропорциональна социально-экономическому статусу. Риск развития инфаркта таким образом связан не только с ФР, но с социально-экономическими факторами, в связи с чем проведена оценка социального статуса пациентов с ИМ в зависимости от половой принадлежности.

Таблица 3 - Социальный статус пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от пола

Социальный статус	Мужчины, n=561, (%)	Женщины, n=96, (%)	p
Работающий	148 (26,4%)	19 (19,8%)	p<0,05
Неработающий трудоспособного возраста	16 (2,9%)	8 (8,3%)	p<0,05
Пенсионер	298 (53,1%)	47 (49,0%)	p>0,05
Инвалид	99 (17,6%)	22 (22,9%)	p>0,05

Как видно из Таблицы 3, пенсионеры составляют половину всех пациентов обоего пола: мужчин-53,1%, женщин-49,0%. Работающих мужчин оказалось на 6,6% больше, чем женщин. Среди неработающих пациентов трудоспособного возраста преобладали женщины, их было на 5,4% больше, чем мужчин. Различные группы инвалидности имели 17,6% мужчин и 22,9% женщин.

Под наследственной отягощенностью принято считать наличие в анамнезе у ближайших родственников сердечно - сосудистых событий в возрасте до 55-60 лет. Такое определение этого ФР позволяет в первую очередь выделить лиц, предрасположенных к раннему развитию инфаркта. Частота наследственной отягощенности оценивалась по общепринятому критерию.

Так как не все пациенты помнили, какие заболевания имелись у родственников, данная информация получена у части пациентов, а именно у 263 мужчин и 49 женщин. Среди этих пациентов отягощенную наследственность имели 59 (22,4%) мужчин и 23 (46,9%) женщины.

Таблица 4 - Распространенность отягощенной по ИБС наследственности среди мужчин и женщин с ИМ

Отягощенная наследственность	Мужчины (n=59)	Женщины (n=23)	p
По матери	22 (37,3%)	13 (56,5%)	p>0,05
По отцу	31 (52,5%)	10 (43,5%)	p>0,05
С обеих сторон	6 (10,2%)	0	p>0,05

Из данных, представленных в Таблице 4, можно заключить, что отягощенную наследственность имеют чаще женщины, чем мужчины, причем чаще по материнской линии–в 56,5%. По отцовской линии отягощённую наследственность имели 52,5% мужчин и 43,5% женщин. Отягощенной наследственности по материнской и отцовской линии одновременно у женщин выявлено не было, у мужчин такая наследственность встречалась в 10,2% случаев.

Российская Федерация относится к числу стран с высоким процентом распространенности курения среди населения. Особенно следует отметить, что курение у женщин, по данным научных исследований, в несколько раз повышает риск развития ИБС, чем у мужчин, и имеет более неблагоприятный прогноз [125].

Оценка распространённости курения в группах обследованных пациентов с ИМ показала, что на момент развития ИМ курили 231 (41,2%) мужчин. Курящих женщин среди обследованных пациентов не наблюдалось, что связано с региональной спецификой и ментальностью жителей данного региона.

В среднем количество выкуриваемых сигарет составляло 13,6±7,24 штуки в день, у всех пациентов стаж курения составлял более 11,7±3,9 лет. При анализе полученных данных нами был рассчитан индекс курения (ИК) по формуле: ИК пачек/лет = количество выкуриваемых сигаретхстаж курения/20. У мужчин в возрасте 30-39 лет он составил 12,32 пачки/лет, в возрасте 40-49 лет - 17,75 пачки/лет, в возрасте 50-59 и 60-69 лет – 20,37 и 22,81 лет соответственно. У мужчин самой старшей возрастной группы 70 - 79 лет - 21,37 пачки/лет.

Среди всех изучаемых ФР достоверный вклад в развитие фатальных и нефатальных событий вносит такой фактор риска, как АГ (Рисунок 6).

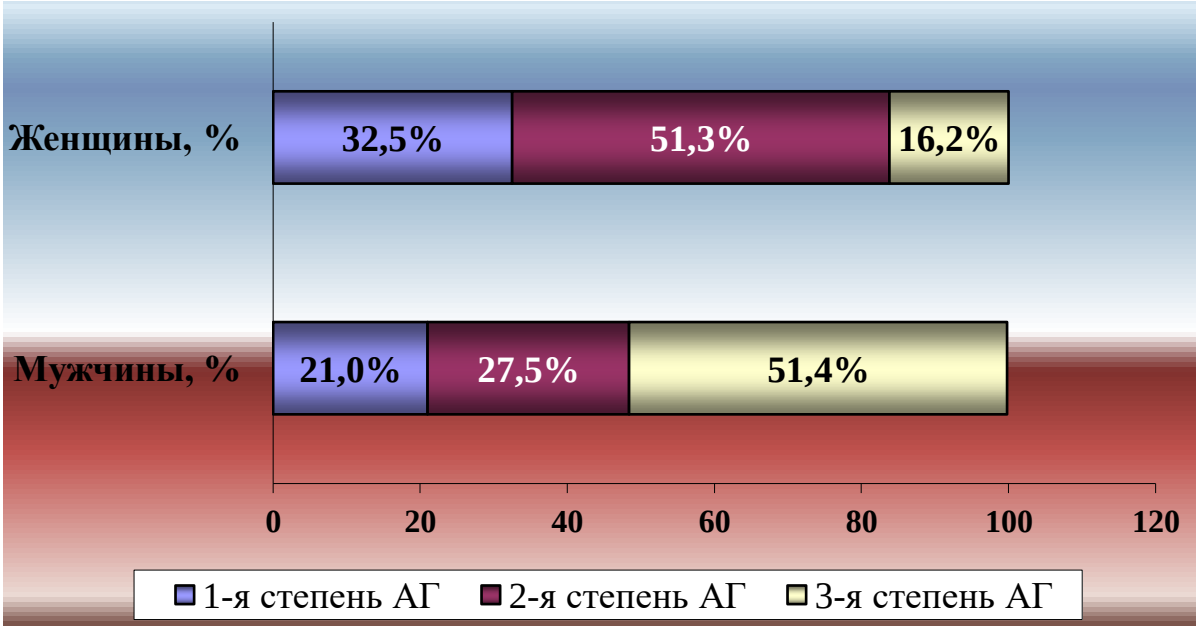


Рисунок 6 - Распространенность АГ среди мужчин и женщин с инфарктом миокарда

Артериальной гипертонией страдали 414 (73,8%) мужчин и 80 (83,3%) женщин (p=0,046). Первая степень АГ у женщин отмечалась в 32,5%, у мужчин – в 21,0% случаев (p=0,026). Вторая степень АГ у женщин встречалась на 23,8% чаще, чем у мужчин (p<0,001). Третья степень АГ чаще статистически значимо чаще наблюдалась у мужчин – в 51,4 % случаев, у женщин – в 16,2% (p<0,001).

Анализ длительности течения АГ в зависимости от распространенности поражения коронарного русла представлен в Таблице 5.

Таблица 5 - Длительность артериальной гипертонии у мужчин и женщин в зависимости от распространенности поражения коронарного русла

Пол	Длительность артериальной гипертонии (в годах)		
	Однососудистое поражение КА	Двусосудистое поражение КА	Многососудистое поражение КА
Мужчины (n= 558)	7,3±3,6	9,8±3,3	16,6±2,1
Женщины (n=88)	7,2±4,4	10,4±3,8	17,5+2,9
p	p>0,05	p>0,05	p<0,05*

*-различия статистически значимо достоверны

У женщин с множественным поражением коронарных сосудов длительность АГ была достоверно большей (17,5+2,9) по сравнению с мужчинами с многососудистым поражением КА (16,6±2,1) (p<0,05). У мужчин с однососудистым поражением длительность АГ была примерно одинаковой в сравнении с женщинами, составив 7,3±3,6 лет против 7,2±4,4 лет. При двусосудистом поражении коронарного русла длительность АГ у мужчин была меньше, составив 9,8±3,3 лет, у женщин – 10,4±3,8 лет.

Избыточная масса тела, как известно, также является важным ФР развития ИМ. Оценка массы тела у пациентов, перенесших ИМ, в зависимости от пола выявила значимые различия. Избыточная масса тела наблюдалась у 179 мужчин, что составило 31,9% от общего их количества и у 14 женщин, что составило 14,6% случаев (p<0,05).

Ожирение различных степеней было зарегистрировано у 72 (12,8%) мужчин и 35 (36,5%) женщин, то есть этот ФР чаще регистрировался у женщин (p<0,05). В целом, можно заключить, что превышение нормальных показателей ИМТ (избыточная масса тела + ожирение) отмечалась у 251 (44,7%) мужчины и у 49 (51,0%) женщин.

Таким образом, можно заключить, что превышение нормальных значений ИМТ у женщин превалировало над мужчинами.

В настоящем исследовании были также проанализированы гендерные особенности степени выраженности ожирения у больных с ИМ. Данные представлены на Рисунке 7.

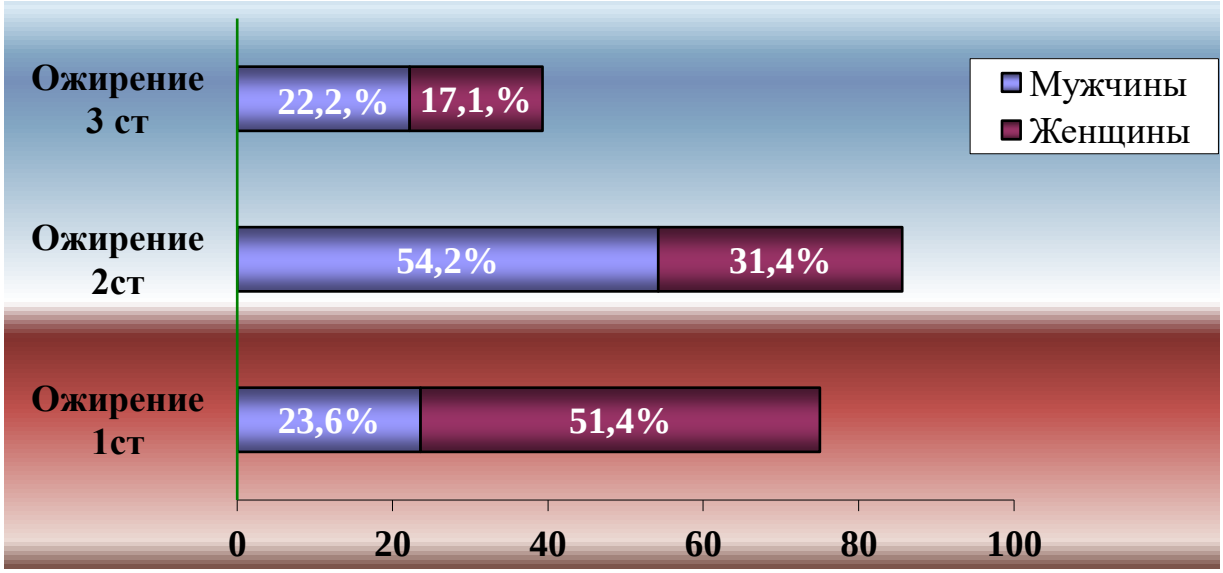


Рисунок 7 - Гендерные особенности ожирения у пациентов с инфарктом миокарда

Установлено, что женщины статистически значимо чаще страдают ожирением 1 степени, чем мужчины. Ожирение 1 степени было обнаружено у 51,4% женщин, у мужчин в 23,6% случаев (p=0,002). Ожирение 2 степени статистически значимо чаще наблюдалось у мужчин в 54,2% случаев, у женщин – в 31,4% случаев (p=0,027). Ожирение 3 степени встречалось немного реже среди мужчин и женщин, в 22,2 и 17,1% случаев (p=0,72) (Рисунок 7).

Особенно неблагоприятное влияние на риск развития ИМ оказывает абдоминальное ожирение (АО). Проведена оценка АО у 45 мужчин и 36 женщин, которые были госпитализированы с ИМ. Критерием АО являлась ОТ свыше 80 см у женщин и более 94 см у мужчин. Частота АО составила 42,7% у женщин и 44,6% у мужчин.

Таблица 6 - Показатели абдоминального ожирения у мужчин и женщин, госпитализированных с инфарктом миокарда

Больные с ИМ(n=81)	Показатели АО		
	ОТ (см)	ОБ (см)	ОТ/ОБ (ус.ед.)
Мужчины (n=45)	103,2±1,9	92,9±5,5	1,1±0,7
Женщины (n=36)	91,7±1,6	106,0±4,8	0,9±0,5
Достоверность различий	p<0,05*	p<0,05*	p>0,05

*- различия статистически значимо достоверны

Как видно из данных, представленных в Таблице 6, показатели АО достоверно различались у мужчин и женщин. Показатель ОТ у мужчин был статистически значимо выше на 11,1%, чем у женщин. При сравнении полученных значений окружности бедер (ОБ) у мужчин и женщин отмечалась обратная закономерность –превалирование ОБ у женщин. Выявленные особенности достигли статистической значимости (p<0,05). Абдоминальный тип распределения жировой ткани определялся на основании соотношения ОТ/ОБ>0,85. Отношение ОТ/ОБ было выше у мужчин.

Таким образом, различные нарушения жирового обмена, выражающиеся в превышении нормальных показателей ИМТ или в ожирении, были зарегистрированы у значительного числа больных ИМ как мужчин, так и женщин. Оценка гендерных особенностей показала, что избыточная масса тела чаще отмечалась у мужчин, чем у женщин. Ожирение 1 степени достоверно чаще было выявлено у женщин, у мужчин же значимо чаще развивалось ожирение 2 степени. Абдоминальное ожирение отмечалось у мужчин и женщин примерно в одинаковых процентных соотношениях (44,6% и 42,7%).

Нарушение липидного обмена является общепризнанным ФР развития ССЗ независимо от пола. Однако на сегодняшний день не вызывает сомнения, что некоторые патогенетические механизмы, прогноз, эффективность и безопасность лечения нарушений липидного обмена у женщин и мужчин отличаются. Структура и частота дислипидемий у пациентов с ИМ представлена в Таблице 7.

Таблица 7 - Структура и частота дислипидемий у пациентов с ИМ

Показатель	Больные с ИМ			
	Мужчины (n = 561)		Женщины (n = 96)	
	n	%	n	%
Гиперхолестеринемия	149	26,6%*	12	12,5%
Гипертриглицеридемия	44	7,8%*	15	15,6 %
Комбинированная ГЛП	16	2,9%	4	4,2%
Нормолипидемия	352	62,7%	65	67,7%

ГЛП – гиперлипидемия.

*- различия статистически значимы

Из результатов, представленных в Таблице 7 видно, что у пациентов с ИМ имеются гендерные различия по липидному профилю крови. У мужчин статистически значимо чаще выявлена ГХС ($p<0,005$), у женщин-гипертриглицеридемия (ГТГ) ($p<0,014$). Полученные результаты согласуются с данными мировой литературы, ведь общеизвестно, что именно повышение уровня ТГ более характерно именно для женщин [118]. Следует отметить, что у большей части пациентов изменений в липидном профиле крови не выявлено – нормолипидемия отмечалась у 62,7% мужчин и 67,7% женщин. У данных пациентов уровни ОХ и ТГ не превышали референсных значений.

Таблица 8 - Уровни концентраций в плазме крови холестерина, ЛПНП, ЛПВП и триглицеридов у больных с ИМ

Показатель	Мужчины, n=561	Женщины, n=96	P
ОХ	6,2±0,4	5,6 ±0,2	p<0,05
ЛПНП	3,4± 2,3	3,4 ± 0,18	p>0,05
ЛПВП	1,0±0,9	1,0 ±0,19	p>0,05
ТГ	1,9 ± 0,2	2,5 ± 0,18	p<0,05

Данные Таблицы 8 подтверждают выявленные гендерные особенности нарушений липидного спектра у больных с ИМ. Уровень ОХ у мужчин

статистически значимо выше (6,2±0,4), чем у женщин (5,6±0,2) (p<0,05). У женщин превалировала ГТГ. По показателям ЛПВП и ЛПНП достоверных различий в группах не было (p>0,05).

Гиперхолестеринемия, как известно, является важным ФР ИМ и в сочетании с ГТГ напрямую связано с риском развития атеросклероза, однако изолированная ГТГ независимо от уровня ЛПНП также является независимым фактором атеросклероза [109].

В настоящем исследовании проведена оценка уровней концентраций в плазме крови холестерина, ЛПНП, ЛПВП и ТГ у больных сИМ в зависимости от распространенности поражения КА.

Таблица 9 - Уровни концентраций в плазме крови холестерина, ЛПНП и ТГ у больных с ИМ в зависимости от распространенности поражения коронарных артерий

Тип поражения коронарного русла	ОХ		ЛПНП		ТГ	
	Муж	Жен	Муж	Жен	Муж	Жен
Однососудистое поражение КА	6,1±0,9	5,8±0,6	3,2±1,9	3,3±0,9	1,9±0,6	2,1±1,9
Двусосудистое поражение КА	6,2±0,9	5,9±0,8	2,9±1,7	3,0±1,6	1,6±0,7	2,6±1,5*
Многососудистое поражение	6,1±0,9	5,7±0,4*	3,5±2,3	3,4±1,3	1,6±0,9	3,5±0,2*

*- гендерные различия статистически достоверны

Данные, приведенные в Таблице 9, свидетельствуют о том, что средние величины ОХ у мужчин с многососудистым поражением коронарного русла были достоверно значимо выше, чем у женщин с таким же типом поражения коронарных артерий (p<0,05). По уровню средних значений ЛПНП при различных типах поражения коронарного русла у мужчин и женщин достоверных различий

не было установлено. При сравнении средних концентраций ТГ у мужчин и женщин выявлены значимые отличия – уровень ТГ был выше у женщин при двусосудистом и многососудистом типе поражения коронарного русла ($p<0,05$). Полученные результаты подтверждаются данными научных исследований, в которых был установлен повышенный риск развития ОИМ у пациентов с низким уровнем ЛПВП и высоким уровнем ТГ [221].

Нарушения углеводного обмена были зарегистрированы у 137 мужчины (24,4%) и 39 женщин (40,6%). Нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) отмечалась у 79 мужчин (57,7%), а СД у 58 мужчин (42,3% случаев). У женщин НТГ была найдена в 35,9% случаев, СД в 64,1% случаев. Статистически значимо чаще у женщин был диагностирован СД, что соответствует данным литературы. Результаты данного исследования совпадают с общемировой тенденцией большой частоты СД в женской популяции [11, 26].

Усредненные показатели глюкозы натощак у мужчин составили 5,7±0,3, у женщин эти показатели статистически значимо превышали у мужчин и составили – 6,9±0,5 ($p<0,05$).

3.3. Особенности клинического течения и поражения коронарного русла у мужчин и женщин

Гендерные особенности клинического течения ИМ изучены у 45 мужчин и 36 женщин, проходивших лечение в инфарктном отделении РКБСМП г. Махачкала в течение периода с 1.01.2018 по 31.12.2018 гг. Были проанализированы следующие параметры - особенности дебюта заболевания, частота типичных и атипичных форм ИМ, частота первичного и повторного ИМ, локализация ИМ, лабораторные и инструментальные особенности, тактика проводимой терапии, частота ранних и поздних осложнений.

Проведенный анализ показал, что у мужчин и женщин ИМ дебютировал остро практически с одинаковой частотой. Острое развитие ИМ отметили 21 (46,7%) мужчина и 17 (47,2%) женщин. Эти пациенты не страдали клинически значимыми проявлениями ИБС. У 25,0% больных женского пола в течение одного года до

ИМ отмечались проявления ИБС, у мужчин проявления ИБС наблюдались до ИМ в 11,1% случаев. Более длительный анамнез заболевания (в течение одного года до 10 лет и более) зарегистрирован у 42,2% обследованных больных мужского пола, а у женщин в 27,8% случаев. Данные представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – Длительность течения ИБС у госпитализированных пациентов с ИМ

Длительность течения ИБС	Мужчины, (n=45)		Женщины, (n=36)		P
	Абс.	%	Абс.	%	
Развитие ИМ без предшествующих проявлений ИБС	21	46,7	17	47,2	p>0,05
Проявления ИБС в течение 1 года до развития ИМ	5	11,1	9	25,0	p>0,05
Проявления ИБС от 1 до 5 лет	6	13,3	5	13,9	p>0,05
Проявления ИБС от 5-10 лет	9	20,0	4	11,1	p>0,05
Проявления ИБС 10 лет и более	4	8,9	1	2,8	p>0,05

Типичное течение ИМ (status anginosus) отмечалось у 40 (88,9%) мужчин и 24 (66,7%) женщин (p<0,031). Атипичное течение ИМ отмечалось у 12 (33,3%) женщин и у 5 (11,1%) мужчин (p>0,05), что согласуется с данными литературы о том, что у женщин чаще наблюдаются бессимптомные или малосимптомные формы заболевания, особенно у лиц, страдающих СД [3, 205].

Наиболее распространенными вариантами атипичного дебюта ИМ у мужчин в настоящем исследовании были астматический (60,0%)и аритмический (20,0%), реже – безболевой (20,0%). Абдоминальный и цереброваскулярные варианты у обследованных мужчин не встречались. У женщин среди атипичных форм ИМ наиболее часто преобладал безболевой вариант (41,7%), абдоминальный вариант развивался в 33,3% случаев. Частота атипичных форм ИМ у мужчин и женщин представлена на Рисунке 8.

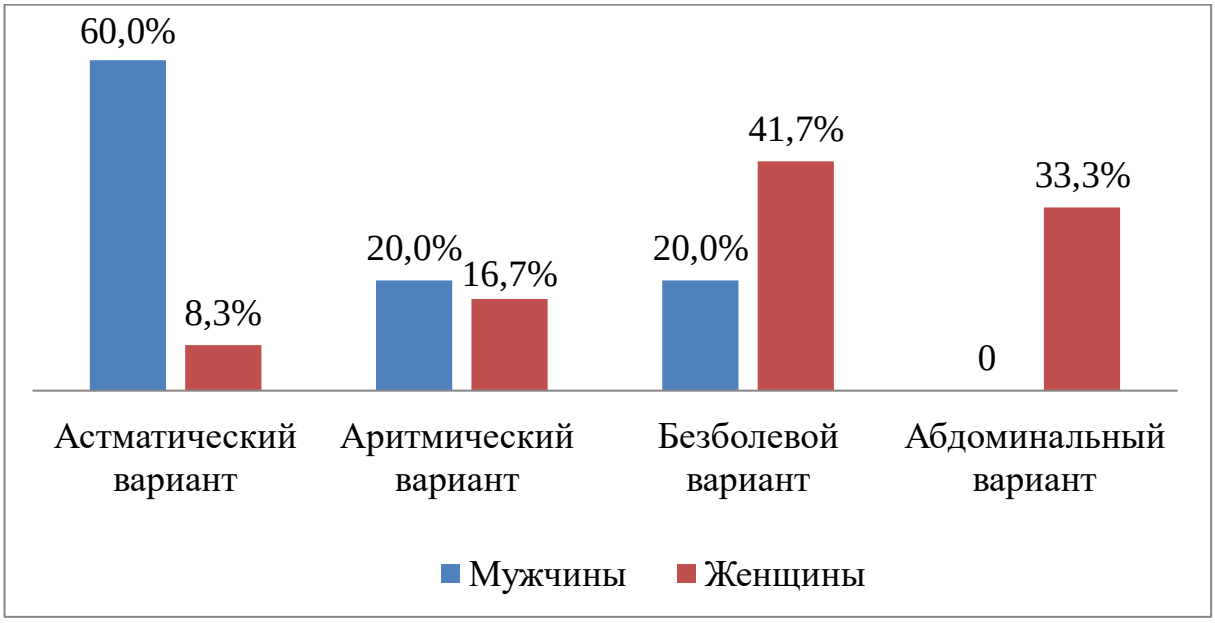


Рисунок 8 - Частота атипичных форм инфаркта миокарда у мужчин и женщин

Превалирование большей частоты астматической формы ИМ у мужчин, возможно, связано с большей распространенностью хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у мужчин. Данные представлены в Таблице 16.

Проведена и оценка частоты первичного и повторного ИМ у обследованных пациентов (Таблица 11).

Таблица 11 – Частота форм ИМ у обследованных мужчин и женщин

Пол	Первичный ИМ		Повторный ИМ		Q-негативный ИМ		Q-позитивный ИМ	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Мужчины (n=45)	39	86,7	6	13,3	23	51,1	22	48,9
Женщины (n=36)	35	97,2	1	2,8	25	69,4	11	30,6
P	p=0,2		p=0,2		p=0,096		p=0,096	

Установлено, что первичный ИМ перенесли 91,4% всех больных, повторный в 8,6% случаев. При сравнительной оценке установлено, что повторный ИМ чаще перенесли мужчины, чем женщины - 6 (13,3%) мужчин против 1 (2,8%) женщины (p=0,2).

Q-негативный ИМ статистически незначимо чаще регистрировался у женщин (69,4%) (p=0,096), у мужчин имелась тенденция к более частой регистрации Q-позитивного ИМ (48,9%), хотя выявленная особенность также не имела статистической значимости, возможно из-за малого числа наблюдений. Для более детальной оценки было проведено изучение частоты первичного и повторного ИМ, включённых в ретроспективное исследование (n=576, м-516, ж-60). Установлено, что повторный ИМ в этой когорте регистрировался у 11,1% мужчин и у 5,0% женщин. Выявленные особенности подтверждаются с высокой степенью достоверности (p<0,05). Полученные результаты согласуются и с данными других исследователей, таких как, Банникова, 2012 [2], Simon, 2013 [39].

Важной характеристикой ИМ является его локализация. Установлено, что в независимости от пола у пациентов преобладала передняя локализация ИМ – у 71,1% мужчин и у 72,2% женщин. Инфаркт миокарда задней стенки левого желудочка также встречался у женщин и мужчин почти в одинаковом процентном соотношении: у мужчин в 28,9%, у женщин 27,8% случаев (p>0,05).

Чрескожное коронарное вмешательство во время госпитализации проведено у 86,4% пациентов (n=70). Системная тромболитическая терапия (ТЛТ) проводилась в соответствии с показаниями по стандартному протоколу на этапе оказания скорой медицинской помощи в случае, если транспортировка пациента до регионального сосудистого центра занимала более 120 минут. Всего тромболизису были подвергнуты 9 пациентов (11,1%).

В рамках представленного исследования была проведена и сравнительная оценка лабораторных показателей у больных ИМ с учётом половой принадлежности, данные представлены в Таблице 12. Обращает на себя внимание более высокий показатель лейкоцитов у мужчин, который был статистически значимо выше, чем у женщин (p<0,05). Известно, что лейкоцитоз в крови у

больных с ИМ является независимым прогностическим признаком неблагоприятных исходов в раннем и в отдаленном периодах [215]. Также следует отметить статистически значимо более низкие показатели гемоглобина у женщин по сравнению с мужчинами (p<0,05) (Таблица 12).

Таблица 12 - Лабораторные показатели общего анализа крови у мужчин и женщин с ИМ

Показатель	Мужчины, (n=45)	Женщины, (n=36)	P
Гемоглобин, г/л	136,2±4,7	122,0±6,4	p<0,05*
Эритроциты, 10^{12}	4,78±0,4	4,67±0,2	p>0,05
Лейкоциты10^{9}	10,8±2,1	9,5±1,8	p<0,05*
Эозинофилы, тыс./мкл	0,52±0,1	0,48±0,2	p>0,05
Нейтрофилы, тыс./мкл	5,2±1,3	4,7±1,2	p>0,05
Лимфоциты, тыс./мкл	2,57±0,4	2,73±0,06	p>0,05
Моноциты, тыс./мкл	0,72±0,2	0,66±0,1	p>0,05
Тромбоциты, тыс./мкл	248,7±14,1	243,4±13,6	p>0,05
СОЭ, мм/ч	13,2±1,7	12,9±1,3	p>0,05

*результаты статистически значимы

В Таблице 13 представлен сравнительный анализ биохимических показателей крови у мужчин и женщин с ИМ, не выявивший значимых различий между группами за исключением уровня глюкозы, который у госпитализированных пациентов мужского пола был статистически значимо ниже (5,8±2,1), чем у женщин (6,8±2,2) (p<0,05).

Таблица 13 - Биохимические показателей крови у госпитализированных пациентов с ИМ

Параметр	Мужчины,(n =45)	Женщины, (n =36)	P
Глюкоза, ммоль/л	5,8±2,1	6,8±2,2	p<0,05
Тропонин I, нг/мл	1,78 ± 3,7	1,21±1,8	p>0,05
Фибриноген, г/л	3,4±1,2	2,8±3,5	p>0,05
АЛТ, МЕ/л	32,2 ± 7,1	29,7±7,1	p>0,05
АСТ, МЕ/л	25,8 ± 8,4	23,6±7,2	p>0,05

АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, МЕ/л – международные единицы.

Учитывая роль нарушений липидного спектра крови в генезе ИБС, проанализированы гендерные особенности уровня липидов у обследованных больных с ИМ. Как свидетельствуют данные Таблице 14, у женщин с ИМ (n=36) отмечаются более высокие показатели ТГ, чем у мужчин (p<0,05), у мужчин более высокие показатели ОХ, достигшие статистической значимости (p<0,05). Полученные результаты находятся в соответствии с результатами, полученными в ходе ретроспективного анализа и представленными в главе 3.1.

Таблица 14 - Показатели липидного профиля у пациентов, госпитализированных с ИМ

Показатель	Мужчины,(n =45)	Женщины,(n =36)	P
ОХ	6,2±1,1	5,8 ±0,1	p<0,05
ЛПНП	3,4±2,2	3,4 ± 0,18	p>0,05
ЛПВП	1,1±1,1	1,0 ±0,19	p>0,05
ТГ	1,9±0,16	2,4 ± 0,18	p<0,05

При сравнении эхокардиографических критериев у мужчин и женщин по всем параметрам достоверных различий не было выявлено, за исключением ФВ ЛЖ, которая была статистически значимо выше у женщин (52,0±4,4), чем у мужчин (50,1±1,3) (p<0,05). Данные представлены в Таблице 15.

Таблица 15 – Эхокардиографические показатели госпитализированных больных с ИМ

Показатель	Мужчины, (n =45)	Женщины,(n =36)	P
АО, см	2,7±1,1	2,6±0,9	p>0,05
ЛП, см	4,0±1,4	3,8±1,1	p>0,05
КДР ЛЖ, см	5,4±1,2	5,2±1,1	p>0,05
КСР ЛЖ, см	3,7±2,3	3,6±1,9	p>0,05
ФВ ЛЖ,%	50,1±1,3	52,0±4,4	**p<0,05**
ТЗСЛЖ, см	1,0±0,2	1,0±0,1	p>0,05
ПЖ, см	2,1±0,9	2,1±0,8	p>0,05

*- различия статистически значимы

Примечания: АО – аорта, ЛП – левое предсердие, КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка, КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка, ФВ ЛЖ– фракция выброса левого желудочка, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, ПЖ – правый желудочек.

Значительный интерес представляет частота коморбидной патологии в группах обследованных пациентов с учётом пола, данные которой представлены в Таблице 16.

Анализ показал, что частота сопутствующих заболеваний у мужчин и женщин была сопоставима за исключением анемии. Частота анемии составила у женщин 30,6%, у мужчин - 11,1% (p<0,05). Распространенность ХОБЛ у пациентов, перенесших ИМ, составила 20% у мужчин и 2,8% у женщин, но различия по данной нозологии были статистически недостоверны. Роль анемии в развитии летальных исходов у пациентов с ИМ подтверждена рядом научных исследований [105, 150]. ХОБЛ является также предиктором более тяжелого течения ИМ [19, 113].

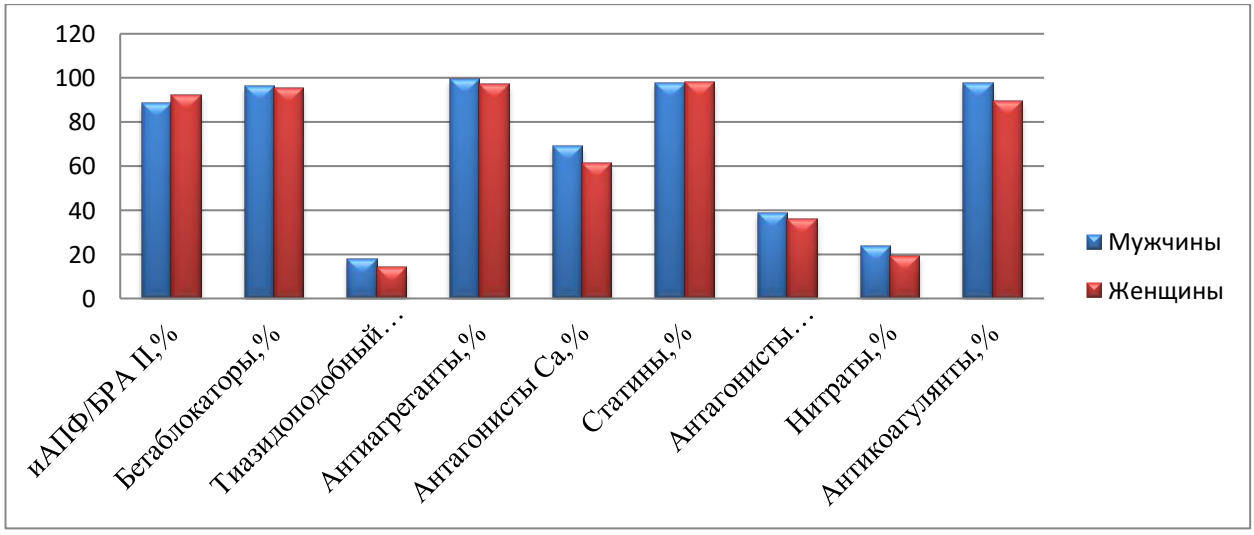
Таблица 16 - Распространенность коморбидной патологии у мужчин и женщин с ИМ

Показатель	Мужчины, (n=45)	Женщины, (n=36)
ОНМК в анамнезе,n (%)	2 (4,4%)	2 (5,6%)
Анемия, n (%)	**5 (11,1%)***	**11 (30,6%)**
ХБП, n (%)	1 (2,2%)	0
Бронхиальная астма, (n%)	1 (2,2%)	3 (8,3%)
ХОБЛ, n (%)	9 (20%)	1 (2,8%)
Язвенная болезнь 12 ДПК/желудка, n (%)	6 (13,3%)	5 (13,9%)
Желчекаменная болезнь, n (%)	8 (17,8%)	4 (11,1%)
Мочекаменная болезнь, n (%)	2 (4,4%)	1 (2,8%)

*- различия статистически значимы

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХБП – хроническая болезнь почек, ДПК – двенадцатиперстная кишка, ХОБЛ - хроническая легочная обструктивная болезнь

Стандартная медикаментозная терапия в стационаре проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями [222,191]. Данные представлены на Рисунке 9.



Примечание: иАПФ/БРА II – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/ блокаторы рецепторов ангиотензина II

Рисунок 9 - Особенности фармакотерапии ИМ у мужчин и женщин

Согласно данным Рисунка 9, лекарственная терапия у мужчин и женщин не имела значимых особенностей.

Осложнения ИМ фиксированы и оценены в течение всей госпитализации. Данные приведены в Таблице 17.

Таблица 17- Структура осложнений ИМ в период госпитализации у мужчин и женщин

Осложнения ИМ	Мужчины	Женщины	Р
Нарушения ритма	6 (13,3%)	8 (22,2%)	p>0,05
Аневризмы сердца	-	-	-
Тромбоэндокардит	1 (2,2%)	1 (2,8%)	p>0,05
Гидроперикард	1 (2,2%)	0	p>0,05
Ранняя постинфарктная стенокардия	1 (2,2%)	3 (8,3%)	p>0,05
Отек легких	11 (24,4%)	9 (25,0)	p>0,05
Кардиогенный шок	-	1 (2,8%)	p>0,05

Как видно из данных, представленных в Таблицы 17, у мужчин нарушения ритма сердца регистрировались реже, по сравнению с женщинами, однако эти показатели не достигли статистической значимости (p>0,05).

Проанализирована и структура нарушений ритма сердца. Наиболее часто регистрировались наджелудочковые аритмии, которые были представлены фибрилляцией предсердий и трепетанием предсердий и встречались у 6,7% мужчин и 13,9% женщин (p>0,05). Полученные результаты данного исследования согласуются с данными автора Soliman E.Z., 2015, который доказал, что женский пол повышает риск развития фибрилляции предсердий вовремя ИМ [55].

Желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков за время нахождения в стационаре развивались у 4,4% мужчин и 2,8% женщин, достоверной разницы по полу соответственно получено не было.

Синоатриальные и атриовентрикулярные блокады одинаково часто наблюдались у мужчин и женщин в остром периоде ИМ – 2,2% у мужчин и 2,8% у женщин.

Отдельно проанализирована частота ОСН по функциональным классам (ФК) (Таблица 18).

Таблица 18 - Частота ОСН у мужчин и женщин по функциональным классам Killip

ОСН (ФК)	Мужчины, (n=11)	Мужчины, %	Женщины, (n=9)	Женщины, %	P
Killip I	-	-	-	-	-
Killip II	9	18,2	7	2,8	p>0,05
Killip III	2	9,1	1	2,8	p>0,05
Killip IV	-	-	1	2,8	-

Установлено, что признаков ОСН не было у 34 (75,6%) исследованных мужчин и 27 (75,0%) женщин. Хотя общеизвестен тот факт, что ОСН встречается чаще у женщин и является основным и самым тяжелым осложнением, влияющим на прогноз у пациенток с ИМ, которое можно объяснить более значительным возрастом женщин на момент развития ИМ [21, 33].

По результатам настоящего исследования, частота ОСН у мужчин и женщин не различалась (24,4% против 25,0%, p>0,05).

Проанализирована и частота развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) на момент выписки пациентов. Установлено, что ХСН на момент выписки наблюдалась у 9 (20,0%) мужчин и у 8 (22,2%) женщин.

Распределение больных ИМ мужчин и женщин по функциональным классам ХСН представлено в Таблице 19.

Таблица 19 - Распределение мужчин и женщин по функциональным классам ХСН

ХСН	Мужчины, (n=9)	Мужчины, %	Женщины, (n=8)	Женщины, %	Р
I ФК	-	-	-	-	-
II ФК	2	66,7	5	25,0	p>0,05
III ФК	6	22,2	2	62,5	p>0,05
IV ФК	1	11,1	1	12,5	p>0,05

Как видно из Таблицы 19, у мужчин чаще развивалась ХСН II ФК, у женщин – III ФК без статистической значимости (p>0,05).

Коронароангиография является «золотым стандартом» диагностики ИБС. В ходе госпитализации КАГ была проведена у 93,3% мужчин и 77,8% женщин (p<0,05), то есть чаще у мужчин. Данная особенность соответствует результатам мета-анализа, проведенному Doyle F. с соавт. [189], так как для женщин в 5 раз чаще характерен периферический, «дистальный» тип поражения коронарных сосудов [20] и чаще переносят ИМ при неизмененных коронарных артериях [98].

Анализ гендерных особенностей поражения коронарного русла приведен в Таблице 20. Под гемодинамически значимым поражением КА понималось ее стенозирование более чем на 60%, «значимым» поражением же ствола левой коронарной артерии (ЛКА) считался его стеноз более чем на 50%. Для проведения более полной оценки к коронарограммам больных с ИМ, госпитализированных в инфарктном отделении РКБСМП, добавлены результаты коронарографий, полученных в ходе ретроспективного исследований (n=576).

Таблица 20 - Гендерные особенности поражения коронарного русла

Количество пораженных артерий	Мужчины (n=558), %	Женщины (n=88), %	p
Неизменные КА	14 (2,5%)	11 (12,5%)	p<0,001
Однососудистое поражение	100 (17,9%)	17 (19,3%)	p=0,75
Двусосудистое поражение	146 (26,2%)	19 (21,6%)	p=0,36
Многососудистое поражение	298 (53,4%)	41 (46,6%)	p=0,24
Стеноз ствола ЛКА	116 (20,8%)	14 (15,9%)	p=0,29

Как следует из Таблицы 20, женщины с ИМ в 5 раз чаще имели гемодинамически незначимые поражения КА, чем мужчины (p<0,001). У мужчин и у женщин более часто отмечалось многососудистое поражение - 53,4% и 46,6% соответственно без статистически значимых различий между группами (p=0,24). Гендерных достоверных различий по числу пораженных артерий у мужчин и у женщин выявлено не было (p>0,05).

Таблица 21 - Частота поражений отдельных коронарных артерий у мужчин и женщин

Коронарные артерии	Распространенность поражения КА				
	Мужчины, (n=544), %		Женщины, (n=77), %		p
ПМЖВ	386	71,0%	51	66,2 %	p=0,39
ПКА	316	58,1%	37	48,1%	p=0,097
ОВ	138	25,4%	31	40,2%	p=0,006
ДВ	103	18,9%	11	14,3%	p=0,33

ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь, ПКА – правая коронарная артерия, ОВ - огибающая ветвь, ДВ – диагональная ветвь.

Из данных, представленных в Таблице 21, следует, что имеются некоторые особенности в поражении коронарного русла у мужчин и у женщин. Так, поражения ОВ у женщин были найдены в 40,2%, тогда как у мужчин данная патология встречалась на 14,8% меньше и составила 25,4% случаев (p=0,006). Гендерных различий в поражении и главных магистральных артерий коронарного русла, а именно ПМЖВ и ПКА обнаружено не было. Диагональная ветвь (ДВ) поражалась несколько чаще у женщин, чем у мужчин, однако эти различия были также без статистической значимости (p=0,33).

Подсчитан процент окклюзионных поражений КА от общего числа поражений. Установлено, что окклюзия ПМЖВ была обнаружена у 201 мужчины (52,1%) и у 26 (50,9%) женщин (p>0,05). Окклюзия ПКА была выявлена у 174 (55,1%) мужчин и 21 (56,8%) женщины (p>0,05). Окклюзионные поражения ОВ и ДВ у мужчин составили 39,9% и 25,2%, а у женщин 35,5% и 18,2% соответственно (p>0,05). Статистически значимой разницы между окклюзионными поражениями КА у мужчин и женщин выявлено не было.

В ходе исследования проанализированы распространенность типов коронарного кровообращения (ККО). Данные представлены на Рисунке 10.

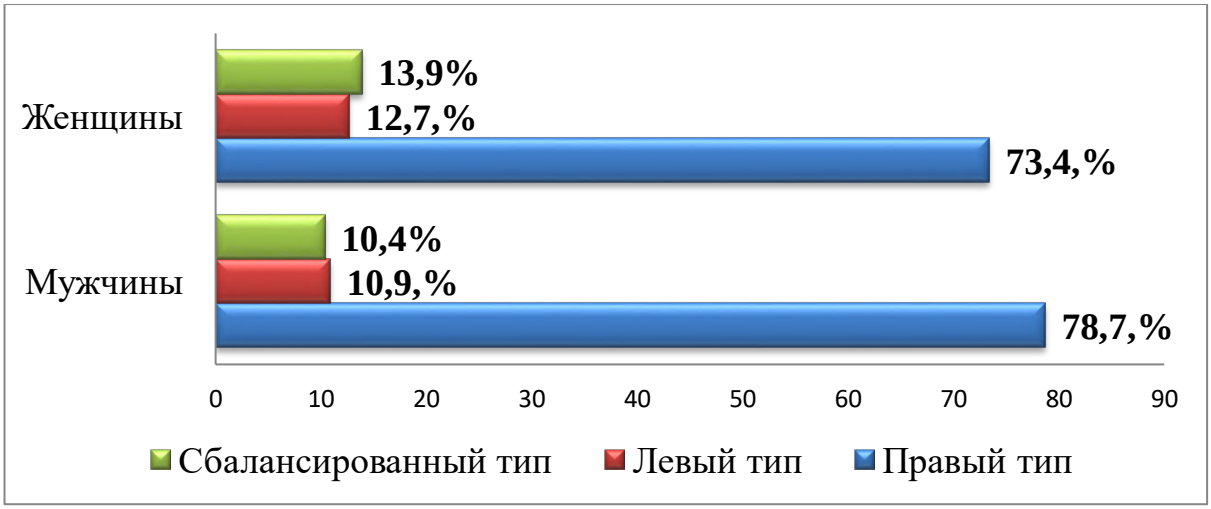


Рисунок 10 - Распространенность типов ККО среди мужчин и женщин

Как видно из данных, представленных на Рисунке 10, отличий у мужчин и женщин по типам ККО не выявлено (p>0,05). У лиц обоего пола доминирует

правый тип ККО - у мужчин в 78,7%, у женщин в 73,4% случаев. Левый и сбалансированный типы встречаются примерно в одинаковом процентном соотношении у лиц обоего пола. Результаты настоящего исследования соответствуют в целом данным других исследователей [35, 68]. Однако существует мнение о доминировании сбалансированного типа ККО у женщин с ИБС [1].

Таким образом, анализ клинических особенностей ИМ у мужчин и женщин, проведенный в ходе представленного комплексного анализа, включающего, в том числе и лабораторно - инструментальные показатели и результаты КАГ, позволил выявить ряд гендерных особенностей.

3.4. Оценка роли половых гормонов в развитии инфаркта миокарда у мужчин и женщин

Единой точки зрения на вопрос о влиянии половых гормонов на риск развития ИМ у мужчин и женщин в настоящее время нет [82, 84, 85, 128, 195].

Для оценки роли нарушения гормонального профиля у больных ИМ проведена оценка показателей общего тестостерона у мужчин и эстрадиола, прогестерона у женщин, госпитализированных в инфарктное отделение Республиканской клинической больницы скорой медицинской помощи г. Махачкала в период с 1.01.2018 г. по 31.12.2018 гг.

Уровень тестостерона оценен у 45 мужчин с ИМ, средний возраст которых составил 56,2±10,4. В соответствии с целью исследования больные были разделены на 2 группы – 30 – 49 и 50 - 70 лет. I группу составили 20 мужчин, средний возраст 44,6±5,06; II группу – 25 мужчин, средний возраст 59,4±6,48. В группу контроля вошли 20 здоровых мужчин, средний возраст 55,5±9,24.

Средние значения уровня тестостерона у исследуемых групп представлены в Таблице 22.

Таблица 22 - Уровень общего тестостерона в сыворотке крови у мужчин с инфарктом миокарда в разных возрастных группах и в группе контроля

Показатель	Все пациенты (n=45)	I (n=20)	II (n=25)	Группа контроля (n=20)
Тестостерон (нг/мл)	3,2±1,9*	3,4±1,3**	2,7±0,9	5,7±3,8

* различия между концентрациями тестостерона у всех обследованных больных (n=45) и группой контроля статистически значимы (p<0,05)

** различия между концентрациями тестостерона в I и II группах статистически значимы (p<0,05).

Уровень общего тестостерона крови у обследованных мужчин с ИМ, (n=45) был статистически значимо ниже по сравнению с контрольной группой (p<0,05), причём такая закономерность отмечалась в обеих возрастных группах. Кроме того, при сравнительном анализе концентраций общего тестостерона в крови у мужчин I и II групп установлено, что данный показатель статистически значимо ниже у мужчин II группы (p<0,05). Данный факт можно объяснить приобретенным возрастным андрогенным дефицитом у мужчин II группы.

Поскольку подтверждённым фактором риска развития ИМ является нарушение липидного спектра крови, в настоящем исследовании проведена оценка взаимосвязи уровня тестостерона у обследованных больных с различными показателями липидного спектра методом корреляционного анализа.

В Таблице 23 представлены результаты корреляционного анализа по Пирсону между уровнем тестостерона и показателями липидов в крови у обследованных мужчин с ИМ (n=45).

Таблица 23 - Результаты корреляционного анализа между уровнем тестостерона и показателями липидного спектра в крови у мужчин с ИМ

Показатели липидного спектра	Уровень тестостерона в крови (нг/мл)	
	R	P
ОХ (ммоль/л)	-0,53*	0,036
ЛПНП (ммоль/л)	-0,61	0,279
ЛПВП (ммоль/л)	0,96	0,344
ТГ (ммоль/л)	-0,42	0,091

*различия статистически достоверны

Как свидетельствуют данные Таблицы 23 между уровнем общего тестостерона в крови у обследованных больных ИМ (n=45) и ОХ существует обратная статистически достоверная корреляционная связь средней силы (R=-0,53; p=0,036). С другими показателями липидного спектра, а именно с ЛПНП и ТГ, концентрации общего тестостерона также демонстрируют обратную средней силы корреляционную связь, но без статистической достоверности - значения p - 0,279 и 0,09 соответственно. Между уровнем общего тестостерона и ЛПВП отмечается прямая сильная корреляционная связь (R=0,96; p=0,344). Таким образом, приведенные результаты подтверждают значимую роль снижения уровня тестостерона в нарушении обмена липидов у обследованных нами пациентов мужского пола с ИМ.

По результатам клинического обследования мужчин с ИМ (n=45) отмечалась высокая частота нарушений углеводного обмена у 14 мужчин (31,1%). В связи с этим, проведён корреляционный анализ между уровнем тестостерона в сыворотке крови у мужчин и уровнем глюкозы натощак (Таблица 24).

Таблица 24 - Результаты корреляционного анализа между уровнем тестостерона и уровнем глюкозы в крови, взятой натощак у мужчин с ИМ

Уровень глюкозы натощак	Уровень тестостерона в крови (нг/мл)	
	R	P
I группа (n=20)	-0,35	0,207
II группа (n=25)	-0,25	0,365
Итого (n=45)	-0,32	0,472

Как видно из представленных данных, между уровнем тестостерона и уровнем глюкозы в крови натощак у больных ИМ обеих возрастных групп отмечалась слабая обратная корреляционная зависимость без статистической значимости (p>0,05). При изучении аналогичной корреляционной зависимости в целом по всей группе обследованных (n=45) коэффициент корреляции составил -0,32, что свидетельствует об обратной слабой корреляционной связи.

Выявленные корреляционные закономерности подтверждаются и рядом данных литературы, в которых было показано, что андрогенный дефицит выше у больных сахарным диабетом [24]. Так, по данным Corona G. и соавт., распространенность андрогенного дефицита у больных СД 2 типа достигает 75% [200]. Результаты, полученные в настоящем исследовании, демонстрируют слабое влияние снижения уровня тестостерона в сыворотке крови на показатель уровня глюкозы натощак у обследованных больных мужского пола.

Изучение нарушения гормонального фона у женщин в постменопаузе также представлялось актуальным, поскольку данный период жизни женщины связан с пиком заболеваемости ИБС, в том числе ИМ.

Оценка концентраций эстрогенов и прогестерона проведена в группе, состоящей из 36 женщин (I группа), госпитализированных с ИМ. Возраст обследованных составил 59,2±0,7. Все женщины I группы находились в постменопаузе, возраст наступления которой составил в среднем 53,0±8,1. В группу контроля вошли 20 здоровых женщин в постменопаузе (II группа), средний возраст которых составил 58,1±0,6 лет. Возраст наступления менопаузы

во II группе составил 54,2±7,1. Сравниваемые группы (I и II) не имели статистически значимых различий по возрасту (p>0,05).

Таблица 25 - Концентрации половых гормонов (нг/мл) в сыворотке крови у женщин в постменопаузе с ИМ в сравнении с группой контроля

Показатель (нг/мл)	I (n=36)	II (группа контроля, n=20)	P
Эстрадиол	44,74±3,17*	54,3±2,7	p<0,05
Прогестерон	0,67±0,43	0,75±0,61	p>0,05

*различия статистически достоверны.

Как свидетельствуют данные Таблицы 25 у женщин с подтверждённым диагнозом ИМ в постменопаузе уровень половых гормонов был ниже в сравнении с группой контроля. Концентрация эстрадиола у женщин с ИМ (n=36) на 21,3% была статистически значимо (p<0,05) меньше, чем в контрольной группе. Концентрация прогестерона у женщин с ИМ (n=36) была ниже, чем в группе контроля на 10,7%, однако выявленные различия не имели статистической значимости (p>0,05). Полученные данные подтверждаются рядом научных публикаций, в которых установлена защитная роль женских половых гормонов [84, 87].

Среди множества предполагаемых механизмов, с помощью которых эндогенные эстрогены могут защитить от ССЗ, выделяют положительное влияние эстрадиола на липидный профиль плазмы [63]. В связи с этим в рамках настоящего исследования проведен корреляционный анализ между уровнем эстрадиола и показателями липидного обмена (ОХ, ЛПНП, ЛПВП и ТГ) в группе обследованных больных (I гр., n =36). Установлено, что показатели эстрадиола в сыворотке крови у женщин в постменопаузе с ИМ имели статистически значимую обратную корреляционную связь с концентрациями ТГ (R=-0,47; p =0,046). Между показателями эстрадиола и ОХ в сыворотке крови (R=-0,24; p=0,064), а также между показателями эстрадиола и значениями ЛПНП (R=-0,26; p=0,072)

корреляционная зависимость также была отрицательной, но слабой и статистически недостоверной. Данные представлены в Таблице 26.

Таблица 26 - Результаты корреляционного анализа между уровнем эстрадиола и показателями липидного спектра крови у женщин с ИМ

Показатели липидного спектра	Уровень эстрадиола в крови (нг/мл)	
	R	P
ОХ (ммоль/л)	-0,24	0,064
ЛПНП (ммоль/л)	-0,26	0,072
ЛПВП (ммоль/л)	0,25	0,365
ТГ (ммоль/л)	-0,47	0,046

Корреляционная зависимость между значениями прогестерона у женщин с ИМ и изучаемыми показателями липидного обмена была слабой, отрицательной, статистически незначимой (p>0,05) (Таблица 27).

Таблица 27 - Результаты корреляционного анализа между концентрацией прогестерона и показателями липидного спектра крови у женщин с ИМ

Показатели липидного спектра	Уровень прогестерона в крови (нг/мл)	
	R	P
ОХ (ммоль/л)	0,09	0,726
ЛПНП (ммоль/л)	0,13	0,991
ЛПВП (ммоль/л)	0,41	0,129
ТГ (ммоль/л)	-0,03	0,908

Установление статистически значимой, средней силы обратной корреляционной зависимости между уровнем эстрадиола и ТГ в сыворотке крови у обследованных женщин с ИМ, находящихся в менопаузе, не позволяет утверждать однозначно о наличии причинно-следственной связи между этими показателями. Возможно, дальнейшие исследования выявленных

закономерностей на более обширном статистическом материале позволят сделать более основательные выводы.

Корреляционный анализ между уровнем глюкозы в крови и концентрацией половых гормонов у обследованных пациенток с ИМ представлен в Таблица 28.

Таблица 28 - Результаты корреляционного анализа между уровнями эстрадиола и прогестерона и глюкозой у женщин с ИМ

Половые гормоны	Уровень глюкозы в крови (ммоль/л)	
	R	P
Эстрадиол (n=36)	-0,489	0,039
Прогестерон (n=36)	-0,131	0,603

Как видим, концентрации эстрадиола у женщин с ИМ имели статистически значимую обратную корреляционную зависимость с уровнем глюкозы крови натощак (R=-0,489; p=0,039). Можно предполагать, что у женщин нарушение углеводного обмена в большей степени связано гормональным дефицитом, чем у мужчин. Подтверждением могут служить и результаты изучения гендерных особенностей ФР ИМ, полученные в настоящем исследовании и представленные в главе 3.3.1. В частности, нарушения углеводного обмена в 1,7 раза чаще были зафиксированы у женщин, чем у мужчин (40,6% против 24,4%).

Роль половых гормонов в развитии ожирения и в, частотности АО, давно известна. Пациенты с избыточной массой тела и ожирением часто страдают нарушениями гормонального профиля, доказана обратная связь между этими показателями [196]. В связи с этим был проведён корреляционный анализ между концентрациями половых гормонов и ОТ у обследованных пациентов (муж. - 45; жен. – 36), (Таблица 29).

Таблица 29 - Результаты корреляционного анализа между уровнями половых гормонов и окружностью талии у больных ИМ (n=60)

Половые гормоны	Окружность талии	
	R	P
Тестостерон у мужчин, нг/мл, (n=45)	-0,276	0,337
Эстрадиол у женщин, нг/мл, (n=36)	-0,188	0,485
Прогестерон у женщин, нг/мл, (n=36)	-0,329	0,871

Результаты данного исследования продемонстрировали слабую отрицательную обратную связь между уровнем тестостерона в крови и показателями ОТ у мужчин, но без статистической значимости (R=-0,276; p=0,337). Между концентрациями эстрадиола у женщин с ИМ и ОТ корреляция средней силы, обратная, также без статистической значимости (R=-0,329; p=0,871). Можно предположить, что снижение концентраций как тестостерона, так и эстрадиола у обследованных мужчин и женщин является фактором, способствующим развитию АО. Возможно, на результаты исследования сказался малый объем выборки, а при увеличении количества обследованных можно получить достоверные данные.

Таким образом, на основании результатов настоящего исследования можно заключить, что снижение уровня половых гормонов характерно как для мужчин, так и для женщин, больных ИМ.

Уровень общего тестостерона у мужчин с ИМ статистически значимо ниже по сравнению с группой контроля ($p<0,05$), особенно у пациентов старшей возрастной группы. Обратная статистически достоверная корреляционная связь средней силы отмечается между концентрациями тестостерона в крови у мужчин с ИМ и концентрациями ОХ. Корреляционная связь между тестостероном и значениями ЛПНП и ТГ также отрицательная, средней силы, но без статистической значимости. Между концентрациями общего тестостерона и ЛПВП отмечается прямая сильная корреляционная зависимость. Изучение корреляционной связи между уровнем тестостерона и уровнем глюкозы в крови

натощак у больных ИМ в обеих возрастных группах показало слабую обратную корреляционную зависимость без статистической значимости (p>0,05). При оценке корреляционной зависимости в целом по всей группе обследованных (n=45) коэффициент корреляции составил 032, что свидетельствует о корреляционной слабой, обратной недостоверной связи (p=0,472).

Результаты, полученные в настоящем исследовании, демонстрируют слабое влияние концентраций тестостерона в сыворотке крови у мужчин с ИМ на концентрацию глюкозы натощак, что, видимо, связано со слабым влиянием дефицита тестостерона на углеводный обмен. Снижение уровня общего тестостерона по полученным результатам оказывает более значимое влияние на обмен липидов и, возможно, является предиктором более тяжёлого течения коронарного атеросклероза.

У женщин с ИМ в постменопаузе отмечался более низкий уровень половых гормонов (эстрадиола, прогестерона) в сравнении с группой контроля, причём уровень эстрадиола имел статистически значимую обратную корреляционную зависимость с уровнями ТГ, ЛПНП и глюкозой в сыворотке крови натощак. Выявленная закономерность подтверждает важную роль дефицита половых гормонов у женщин в постменопаузе, причём низкий уровень эстрадиола, как показали результаты, оказывает значимое влияние у женщин как на липидный, так и на углеводный обмен, и может рассматриваться как возможный фактор риска ИМ у женщин в постменопаузе.

Результаты, полученные в настоящем исследовании, демонстрирующие значение ФР и роль половых гормонов в развитии ИМ, иллюстрируют нижеприведенные клинические примеры.

Клинический пример 1.

Больной З., 57 лет (история болезни № 250/4131), находился на стационарном лечении в инфарктном отделении РКБСМП с 29.03.2018 по 12.04.2018 г.

Клинический диагноз: ИБС. Q-инфаркт передней стенки левого желудочка. ОКС от 29.03.2018 г. КАГ. Баллонная ангиопластика со стентированием ПМЖВ

от 29.03.2018 г. Гипертоническая болезнь III стадии, 2 степени, риск 4. Дислипидемия.

Жалобы на умеренные боли за грудиной сжимающего характера, без иррадиации, общую слабость.

Из анамнеза заболевания: ухудшение состояния 29.03.2018г. в 13.30 мин., когда на фоне физической нагрузки появились боли за грудиной давящего характера с иррадиацией в обе руки, покрылся холодным профузным потом, возникло чувство нехватки воздуха, в связи с чем вызвана бригада скорой медицинской помощи. Болевой приступ купировали промедолом. Получил на догоспитальном этапе нитроглицерин, ацетилсалициловую кислоту, гепарин и доставлен в РКБСМП.

Из анамнеза жизни: страдает ИБС, стенокардией напряжения II ф.к., гипертонической болезнью. Максимальные цифры АД по словам больного 170/100 мм.рт.ст. Регулярной адекватной антиишемической и антигипертензивной терапии не получал. Аллергоанамнез не отягощен. Курит по 1 пачке сигарет в день более 20 лет. Наследственность не отягощена.

Объективно: состояние больного тяжелое, кожные покровы бледные, холодные на ощупь. Цианоза нет. Периферические лимфоузлы не увеличены. Рост – 178 см, вес – 93 кг. ИМТ = 29,3 кг/м². Отмечается распределение подкожно-жировой клетчатки по абдоминальному типу. В лёгких – везикулярное дыхание, патологические шумы не выслушиваются. Частота дыхательных движений 18 в минуту. Границы относительной тупости сердца: правая - по правому краю грудины, верхняя в III межреберье, левая – на 0,5 см кнутри от левой среднеключичной линии. Тоны сердца при аускультации ясные, ритм правильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) 67 в мин., пульс – 67 в мин. Акцент II тона над аортой. АД=180/110 мм.рт.ст. Печень у края реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Данные лабораторно-инструментальных исследований:

Общий анализ крови: гемоглобин – 124 г /л, эритроциты – 4,7х1012/л, лейкоциты – 5,5х109/л (эозинофилы – 5%, палочкоядерные – 3, сегментоядерные – 54%, лимфоциты – 27%, моноциты – 11%), СОЭ – 14 мм/ч.

Общий анализ мочи: цвет – соломенно-желтый, удельный вес – 1021, белок не обнаружен, лейкоциты – 0-1-2 в поле зрения, эритроциты – 0, эпителий плоский – 0-1-2 в поле зрения.

Биохимический анализ крови: СРБ – 0 мг/мл, ОХС – 6,5 ммоль/л, ЛПНП – 3,7 ммоль/л, ЛПВП – 1,0 ммоль/л, ТГ – 1,5 ммоль/л, глюкоза – 5,1 ммоль/л, АСТ – 11,2 Ед/л, АЛТ – 5,9 Ед/л, креатинин – 85мкмоль/л, СКФ по CKD – EPI 87мл/мин/1,73м². Тропонин I - 14,56 нг/мл.

Маркеры гепатитов А, В и С отрицательные.

Гормональный профиль – общий тестостерон – 3,3 нг/мл.

На ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 75 в мин. Элевация сегмента ST в I, aVL, V1-V6. Реципрокные депрессии сегмента ST в II,III, aVF.

Заключение ЭХО-КГ: аорта уплотнена, не расширена. Кальциноз створок аортального клапана, митрального клапана. Гипертрофия стенок миокарда ЛЖ. Глобальная сократимость миокарда низкая. Фракция выброса — 45 %. Диастолическая дисфункция I типа.

Заключение КАГ:

Тип кровоснабжения правый.

Ствол ЛКА: проходим.

ПМЖВ: окклюзия в проксимальной трети, постокклюзионные отделы не контрастируются.

ОВ: стеноз в устье 70%, в средней трети 40%, далее без изменений.

ВТК1: калибром до 2,5 мм, стеноз в устье 90%, далее без изменений.

ВТК2: калибром до 1,5 мм стеноз в проксимальной трети 85%, далее без изменений.

ЗМЖВ ОВ: проходима.

ПКА: калибром до 2мм, стеноз в проксимальной трети 90%, далее без изменений.

Таким образом, у пациента с ИБС, Q-инфарктом передней стенки, ГБ III стадии, АГ 3-й степени, риском 4, дислипидемией, был снижен уровень тестостерона в крови по сравнению с соответствующим показателем в группе контроля. Кроме того, был выявлен многососудистый тип поражения КА при КАГ с правым типом ККО.

Клинический пример 2

Больная С. 62 г, (история болезни № 890/12494) находилась на стационарном лечении в инфарктном отделении РКБСМП с 15.10.2018 по 25.10.2018 г.

Клинический диагноз: ИБС. Не Q-инфаркт миокарда переднебоковой стенки левого желудочка. ОКС от 29.03.2018 г. КАГ. Баллонная ангиопластика со стентированием ПМЖВ от 29.03.2018 г. Гипертоническая болезнь III стадии, 3 степени, риск 4. Дислипидемия. Ожирение 1 степени.

Сопутствующий диагноз: сахарный диабет 2 типа. Диабетическая ангиопатия.

Жалобы на умеренные боли за грудиной, сжимающего характера с иррадиацией в спину, повышение цифр АД до 160/100 мм.рт.ст., головокружение, общую слабость.

Из анамнеза заболевания: ухудшение состояния в течение последних 2 - х недель до поступления. Когда на фоне физической нагрузки (ходьба по ровному месту) стали беспокоить указанные жалобы. Боли купировались в покое в течение 10 мин. Принимала моксонидин с временным положительным эффектом. Последние 2 – 3дня стали появляться боли спонтанно в покое и носили более продолжительный характер. В связи с чем была вызвана бригада скорой медицинской помощи и доставлена в РКБСМП.

Из анамнеза жизни: страдает ИБС, стенокардией напряжения II ф.к., гипертонической болезнью. Максимальные цифры АД по словам больной 200/100 мм.рт.ст., также страдает СД 2 типа, принимает метформин, глюкованс. Аллергоанамнез отягощен, периодически отмечает сыпь в виде крапивницы неясного генеза. Не курит. Наследственность отягощена по отцовской линии.

Объективно: состояние больной тяжелое, кожные покровы обычной окраски влажности. Цианоза нет. Периферические лимфоузлы не увеличены. Рост - 160 см, вес – 84. ИМТ=32, кг/м². Отмечается распределение подкожно-жировой клетчатки по абдоминальному типу. В лёгких – везикулярное дыхание, патологические шумы не выслушиваются. Частота дыхательных движений 18 в мин. Границы относительной тупости сердца: правая – по правому краю грудины, верхняя в III межреберье, левая – на 0,5 см кнутри от левой среднеключичной линии. Тоны сердца при аускультации ясные, ритм правильный, ЧСС 87 в мин., пульс – 67 в мин. Акцент II тона над аортой. АД=170/90 мм.рт.ст. Печень у края реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Данные лабораторно-инструментальных исследований:

Общий анализ крови: гемоглобин – 129 г/л, эритроциты – 4,3х1012/л, лейкоциты – 4,7х109/л (эозинофилы – 4%, палочкоядерные – 3%, сегментоядерные – 50%, лимфоциты – 31%, моноциты – 12%), СОЭ – 7 мм/ч.

Общий анализ мочи: цвет – соломенно-желтый, удельный вес – 1004, белок не обнаружен, лейкоциты – 0-1-2 в поле зрения, эритроциты – 3- 5 в поле зрения, эпителий плоский – 0-1-2 в поле зрения.

Биохимический анализ крови: СРБ – 10 мг/мл, ОХС – 3,58 ммоль/л, ЛПНП – 2,14 ммоль/л, ЛПВП – 0,8 ммоль/л, ТГ – 2,2 ммоль/л, глюкоза – 14,1 ммоль/л, АСТ – 31Ед/л, АЛТ – 29 Ед/л, мочевина 5,6 ммоль/л, креатинин – 77 мкмоль/л, СКФ по CKD – EPI 71 мл/мин/1,73м². Тропонин I - 6,26 нг/мл.

Маркеры гепатитов А, В и С отрицательные.

Гормональный профиль – эстрадиол – 34,2 нг/мл, прогестерон - 0,4 нг/мл.

На ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 85 в мин. Отклонение электрической оси сердца влево. Депрессия сегмента ST в I, aVL, V5-V6.

Заключение ЭХО-КГ: аорта уплотнена, не расширена. Кальциноз створок аортального клапана, митрального клапана. Гипокинезия переднее –

перегородочных, верхнебоковых сегментов ЛЖ, Глобальная сократимость миокарда низкая. Фракция выброса — 47 %. Диастолическая дисфункция II типа.

Заключение КАГ:

Тип кровоснабжения правый.

Ствол ЛКА: проходим.

ПМЖВ: множественные стенозы в проксимальной трети и средней трети до 90 - 95%.

ДВ: множественные стенозы в проксимальной трети до 90 - 95%.

ВТК: множественные стенозы в проксимальной трети до 90 - 95%.

ЗМЖВ ОВ: проходима.

ПКА: стеноз в проксимальной трети до 75 - 80%, в дистальной трети множественные стенозы до 90 - 95%.

Таким образом, у пациентки с ИБС, не Q-инфарктом переднебоковой стенки, ГБ III стадии, АГ 2-й степени, риском 4, дислипидемией, ожирением 1 степени, СД 2 типа было снижение уровня эстрадиола в крови по сравнению с соответствующим показателем в группе контроля. Кроме того, был выявлен многососудистый тип поражения КА при КАГ с правым типом ККО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инфаркт миокарда является ведущей причиной заболеваемости и смертности, одной из основных причин инвалидизации больных, значительно снижает продолжительность жизни, ложится экономическим бременем на системы здравоохранения разных стран [7, 8, 96]. Актуальность изучения разных аспектов ИМ, в том числе гендерных особенностей, не вызывает сомнения.

В настоящем исследовании была поставлена цель - изучение гендерных особенностей ИМ в Республике Дагестан, самом южном регионе РФ. Ранее комплексное исследование гендерных особенностей ИМ, включающее анализ эпидемиологических показателей, сравнительное изучение ФР и клинических характеристик, особенностей поражения коронарного русла и показателей гормонального профиля, в республике не проводилось.

Исследование включало изучение и интенсивных показателей заболеваемости и смертности от ИМ в РД, ретроспективный анализ амбулаторных карт 576 пациентов, перенесших ИМ и находящихся под диспансерным наблюдением в кардиологическом диспансере г. Махачкала, клинико-лабораторное и инструментальное обследование больных ИМ (n=81), госпитализированных в инфарктное отделение РКБСМП г. Махачкалы.

Изучение статистических показателей заболеваемости и смертности от ИМ в Республике Дагестан за 2014 - 2019 гг. показало, что заболеваемость ИМ у мужчин на 24,0% статистически значимо выше, чем у женщин ($p<0,05$). В большинстве научных исследований, посвящённых изучению особенностей заболеваемости ИМ в разных популяциях, также установлен факт большей заболеваемости ИМ у мужчин [4, 141, 187]. Заболеваемость ИМ в Дагестане на 63,8% ниже, чем по СКФО и на 74 % ниже, чем в РФ.

Изучение гендерных особенностей смертности от ИМ в республике показало, что у мужчин смертность в 1,8 раза выше, чем у женщин, разница статистически достоверна ($p<0,05$). Следует отметить, что полученные данные противоречат ряду исследований, в которых установлена более высокая смертность от ИМ у

женщин по сравнению с мужчинами [18, 30]. Так, более высокая смертность от ИМ у женщин отмечается в странах Европы и США [42, 164, 170]. В Дагестане, как видим, ситуация со смертностью от ИМ противоположная, это подтверждают и результаты, полученные в исследовании С.А. Гаджиевой, 2017 г. [6].

Средний возраст мужчин с ИМ составил 58,7±8,3 лет, женщин –62,2±6,4 года. Следует отметить, что наблюдались различия в распределении мужчин и женщин по возрастным группам 30 - 39 лет, 40 - 49, 50 - 59, 60 - 69, 70 лет и старше. В общей структуре пациентов с ИМ преобладали лица в возрасте от 60 до 69 лет. Среди мужчин преобладали пациенты более молодого возраста. Средний возраст женщин с ИМ был почти на 4 года больше. В возрастных группах 30 - 39 и 40 - 49 лет ИМ развился у 42 мужчин (7,5%) и только у 1 женщины (1,0%) (p=0,033). Полученные данные, возможно, подтверждают мнение о кардиопротекции, обусловленной влиянием эстрогенов. Полученные результаты установлены и в других исследованиях, где было показано, что женщины переносят ИМ в более позднем возрасте и имеют к этому моменту большее количество сопутствующих заболеваний [9, 21].

Известно, что риск развития инфаркта связан не только с традиционными ФР, но и с социально-экономическими факторами, в связи с чем проведена оценка социального статуса пациентов с ИМ в зависимости от половой принадлежности. Среди пациентов обоего пола около половины были пенсионерами. Работающих мужчин оказалось на 6,6% больше, чем женщин. Среди неработающих больных трудоспособного возраста, женщин было на 5,4% больше, чем мужчин. Инвалидность разных групп имели 17,6% мужчин и 22,9% женщин.

Наследственность относится к немодифицируемым ФР ИМ. Нами были проанализированы данные о частоте наследственной отягощенности по общепринятому критерию. Информация об имеющейся наследственности получена у части пациентов, а именно у 263 мужчин и 49 женщин. Среди этих пациентов отягощенную наследственность имели 59 (22,4%) мужчин и 23 (46,9%). В целом результаты обследования показали, что женщины чаще имели

наследственную предрасположенность к развитию ИМ, причем преимущественно по материнской линии. Отягощенная наследственность одновременно по отцовской и материнской линиям у женщин не выявлена, у мужчин встречалась в 10,2% случаев.

Несмотря на широкую пропаганду вреда курения, Россия входит в число стран с высокой его распространенностью. Следует отметить, что курящие женщины по данным научных исследований имеют на 25% более высокий скорректированный риск ИБС, чем курящие мужчины [132, 208]. Оценка распространённости курения в группах обследованных пациентов с инфарктом показала, что на момент развития ИМ курили 231 (41,2%) мужчины. Курящих женщин среди обследованных не было, что связано с региональными особенностями и менталитетом жителей данного региона. В среднем количество выкуриваемых сигарет у мужчин составляло 13,6±7,24 штук в день, общий стаж курения составлял более 11,7±3,9 лет. Индекс курящего человека у мужчин в возрасте 30 - 39 лет составил 12,32 пачек/лет, в возрасте 40 - 49 лет - 17,75 пачек/лет, у мужчин самой старшей возрастной группы - 21,37 пачек/лет.

Артериальная гипертония является весьма значимым и модифицируемым ФР ИМ [153, 223]. Женщины чаще имели высокие цифры АД- АГ страдали 80 (83,3%) женщин и 414 (73,8%) мужчин (p=0,046). Первая степень АГ у женщин отмечалась в 32,5% случаев, у мужчин – в 21,0% (p=0,026). Чаще всего у женщин превалировала вторая степень АГ – в 51,3% случаев, что на 23,8% чаще, чем у мужчин (p<0,001). Третья степень АГ статистически значимо чаще диагностировалась у мужчин - в 51,4% случаев и в 16,2% случаев у женщин (p<0,001).

В настоящем исследовании была проанализирована длительность течения АГ в зависимости от распространенности поражения коронарного русла. У женщин с множественным поражением коронарных сосудов длительность АГ была достоверно большей (17,5±2,9), по сравнению с мужчинами (16,6±2,1) с многососудистым поражением (p<0,05). У мужчин с однососудистым поражением длительность АГ была сопоставима с длительностью АГ у женщин, составив

7,3±3,6 лет. При двусосудистом поражении КА длительность АГ у мужчин была меньше и составила 9,8±3,3 лет, у женщин - 10,4±3,8 лет.

Избыточная масса тела, как ФР ИМ, отмечалась чаще в мужской группе, чем в женской (31,9% и 14,6%, соответственно, $p<0,05$).

Ожирение различных степеней было диагностировано у 72 (12,8%) мужчин и 35 (36,5%) женщин, то есть данный ФР чаще регистрировался у женщин ($p<0,05$). В целом, можно заключить, что превышение нормальных показателей ИМТ (избыточная масса тела + ожирение) отмечалось почти у половины мужчин, перенесших ИМ – 251 (44,7%) и у 49 (51,0%) женщин. Таким образом, превышение нормальных показателей ИМТ в обследованных группах пациентов, перенесших ИМ, было выше у женщин.

Было установлено, что у женщин статистически значимо чаще наблюдалось ожирение 1 степени, у мужчин превалировало ожирение 2 степени Ожирение 1 степени было обнаружено у 51,4% женщин и у 23,6% мужчин ($p=0,002$). Ожирение 2 степени наблюдалось у 54,2% мужчин и у 31,4% женщин ($p=0,027$). Ожирение 3 степени встречалось немного реже – в 22,2% и 17,1% случаев мужчин и женщин, соответственно ($p=0,72$).

Абдоминальное ожирение является независимым предиктором смерти от всех причин у пациентов с ОИМ, даже при исключении влияния таких факторов, как АГ и СД [201]. В настоящем исследовании АО превалировало у мужчин - 44,6%, у женщин - 42,7%. Окружность талии у мужчин был статистически значимо на 11,1% выше, чем у женщин ($p<0,05$).

Таким образом, различные нарушения жирового обмена, выражающиеся в превышении нормальных показателей ИМТ или в ожирении, были зарегистрированы у значительного числа больных ИМ как мужчин, так и женщин. Оценка гендерных особенностей показала, что избыточная масса тела чаще отмечалась у мужчин, чем у женщин. Ожирением 1 степени достоверно чаще страдали женщины, у мужчин же значимо чаще развивалось ожирение 2 степени. Абдоминальное ожирение отмечалось у мужчин и женщин примерно в одинаковых процентных соотношениях (44,6% и 42,7%).

Дислипидемия относится к общепризнанным и модифицируемым ФР развития ССЗ [45, 46, 112]. У мужчин и женщин имеются определенные особенности показателей липидного спектра. У пациентов, включённых в настоящее исследование, также выявились гендерные различия в уровнях липидов крови - у мужчин статистически значимо чаще отмечалась ГХС, у женщин повышение уровня ТГ. Полученные результаты согласуются с данными исследований, в которых было показано, что повышение уровня ТГ является характерным для женщин [45]. По другим показателям липидного спектра, а именно ЛПВП и ЛПНП значимых гендерных различий не выявлено. Интересно отметить, что примерно с одинаковой частотой у мужчин (62,7%) и женщин (67,7%) отмечалось отсутствие изменений в липидном профиле крови.

Поскольку одним из этапов настоящего исследования являлась оценка особенностей поражения коронарного русла, нами изучены показатели липидного спектра у мужчин и женщин с разной степенью распространенности поражения КА. Было установлено, что при многососудистом поражении КА имеются достоверные различия изучаемых показателей (ОХ, ЛПНП, ЛПВП, ТГ) в зависимости от пола. У мужчин с ИМ при многососудистом поражении в сравнении с женщинами выявилось значимое повышение средних значений ОХ, у женщин при двусосудистом и многососудистом типе поражения коронарного русла – ТГ. При однососудистом поражении перечисленные особенности не наблюдались.

Известно, риск развития ИМ у больных СД 2 типа значительно выше, чем в целом в популяции [54]. Нарушения углеводного обмена были зафиксированы у 137 мужчины (24,4%) и 39 женщин (40,6%). У мужчин чаще регистрировалась НТГ (57,7%), СД 2 типа был диагностирован у 42,3% пациентов. У женщин чаще развивался СД 2 типа (64,1%), а НТГ отмечалось в 35,9% случаев. При оценке уровня глюкозы натощак установлены статистически значимо более высокие значения данного параметра у женщин (6,9±0,5), чем у мужчин (5,7±0,3) ($p<0,05$).

Более высокая распространенность СД у женщин в РД, возможно, связана с особенностями питания, меньшей приверженностью к физическим нагрузкам,

большей частотой ожирения. В целом, выявленная закономерность согласуется с общемировыми данными, свидетельствующими о высокой распространенности СД у женщин [137, 138]. Нарушенная толерантность к углеводам как фактор кардиоваскулярного риска гораздо важнее в женской, нежели мужской популяции, а сочетание АГ и СД повышает риск смертности у женщин значительно больше, чем у мужчин [14, 62, 175]. Хотя имеются и противоположные данные. Так, по данным ряда авторов, изучающих проблемы распространенности диабета в Ирландской республике и в Китае, установлена большая частота СД 2 типа у мужчин, чем у женщин [146, 205].

Для изучения особенностей клинического течения ИМ у 45 мужчин и 36 женщин, поступивших в инфарктное отделение РКБСМП г. Махачкала были проанализированы следующие параметр - особенности дебюта заболевания, частота типичных и атипичных форм ИМ, частота первичного и повторного ИМ, его локализация, лабораторные и инструментальные особенности ИМ, тактика проводимой терапии, частота ранних и поздних осложнений.

Проведенный анализ показал, что и у мужчин, и у женщин ИМ дебютировал остро практически с одинаковой частотой. Острое развитие ИМ отмечалось у 21 (46,7%) мужчин и у 17 (47,2%) женщин. Данные пациенты не страдали клинически значимыми проявлениями ИБС. У 25,0% больных женского пола в течение одного года до ИМ отмечались проявления ИБС, у мужчин аналогичные проявления отмечались в 11,1% случаев. Более длительный анамнез заболевания (от одного года до 10 лет и более) зарегистрирован у 42,2% обследованных больных мужского пола, у женщин в 27,8% случаев.

Типичное течение ИМ (status anginosus) отмечалось у 40 (88,9%) мужчин и 24 (66,7%) женщин. Атипичное течение ИМ отмечалось у 12 (33,3%) женщин и у 5 (11,1%) мужчин ($p>0,05$), что согласуется с данными литературы о том, что у женщин чаще наблюдаются бессимптомные или малосимптомные формы заболевания, особенно у лиц, страдающих СД [38, 205].

Наиболее распространенными вариантами атипичного дебюта ИМ у мужчин в настоящем исследовании были астматический (60,0%) и аритмический (20,0%),

реже – безболевой (20,0%). Абдоминальный и цереброваскулярный варианты у обследованных мужчин не встречались. У женщин среди атипичных вариантов преобладал безболевой (41,7%), немного реже развивался абдоминальный вариант – в 33,3% случаев.

Установлено, что первичный ИМ переносили 74 (91,4%) всех больных, повторный – 7 (8,6%). Сравнительная оценка показала, что повторный ИМ чаще переносили мужчины - 13,3 %, чем женщины – 2,8% (p=0,2).

Q-негативный ИМ статистически незначимо (p>0,05) чаще регистрировался у женщин (69,4%), у мужчин имелась тенденция к более частой регистрации Q-позитивного ИМ (48,9%), хотя выявленная особенность также не имела статистической значимости, возможно из-за малого числа наблюдений.

Сравнение частоты первичного и повторного ИМ у пациентов, включённых в ретроспективное исследование (n=576, м-516, ж- 60), показало, что повторный ИМ регистрировался у 11,1% мужчин, у женщин – в 5,0% случаев. Полученные результаты согласуются и с данными других исследователей [2, 10, 39]. Установлено, что в независимости от пола у пациентов преобладала передняя локализация ИМ, при этом гендерных различий в частоте переднего и заднего ИМ не выявлено.

Анализ коморбидной патологии показал, что частота сопутствующих заболеваний у мужчин и женщин была сопоставима, за исключением анемии и ХОБЛ. Частота анемии составила у женщин 30,6%, у мужчин 11,1% (p<0,05), частота ХОБЛ 20% у мужчин и 2,8% у женщин (p>0,05). Роль анемии в развитии неблагоприятных исходов у пациентов с ИМ подтверждена рядом научных исследований [105, 150]. Установлены статистически значимо более низкие показатели гемоглобина у женщин по сравнению с мужчинами (p<0,05).Снижение содержания гемоглобина, как известно, вызывает гипоксию органов и тканей и усугубляет клиническое течение ИМ.

Хроническая обструктивная болезнь легких является предиктором более тяжелого течения ИМ [19, 113]. Женщины в настоящем исследовании реже

страдали ХОБЛ, что можно объяснить тем, что среди женщин в Республике Дагестан курение не распространено.

Анализ осложнений ИМ показал, что у мужчин нарушения ритма сердца регистрировались реже по сравнению с женщинами, за исключением желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков, которые за время нахождения в стационаре развивались у 4,4 % мужчин и 2,8% женщин ($p>0,05$). Наджелудочковые аритмии, возникшие в острый период ИМ, были представлены фибрилляцией предсердий и трепетанием предсердий и встречались у 9,9% больных, одинаково часто у мужчин и женщин (6,7% и 13,9%, соответственно, $p>0,05$). Синоатриальные блокады и атриовентрикулярные блокады одинаково часто наблюдались у мужчин и женщин в остром периоде ИМ – 2,2% у мужчин и 2,8% - у женщин.

По результатам настоящего исследования, частота ОСН у мужчин (24,4%) и женщин (25,0%) не различалась ($p>0,05$), хотя общеизвестен тот факт, что ОСН встречается чаще у женщин и является основным и самим тяжелым осложнением, влияющим на прогноз у пациенток с ИМ, что объясняется более значительным возрастом женщин на момент развития ИМ [21, 33].

Хроническая сердечная недостаточность при выписке пациентов диагностирована у 9 (20,0%) мужчин и у 8 (22,2%) женщин. У мужчин статистически незначимо чаще развивалась ХСН II ФК (66,7%), чем у женщин (25,0%), а у женщин чаще ХСН III ФК (62,5% против 22,2%), ($p>0,05$).

В рамках представленного исследования была проведена и сравнительная оценка лабораторных показателей у больных ИМ с учётом половой принадлежности. Обращают на себя внимание более высокие показатели лейкоцитов у мужчин (10,8±2,1), которые были статистически значимо выше, чем у женщин (9,5±1,8) ($p<0,05$).Известно, что лейкоцитоз в крови у больных с ИМ является независимым прогностическим признаком неблагоприятных исходов в раннем и в отдаленном периодах [215].

Анализ биохимических показателей крови у мужчин и женщин с ИМ установил статистически значимое снижение уровня глюкозы у госпитализированных пациентов мужского пола - 5,8±2,1 против у 6,8±2,2 женщин ($p<0,05$).

При сравнении эхокардиографических критериев у мужчин и женщин практически по всем параметрам достоверных различий не было выявлено, за исключением ФВ ЛЖ. У женщин она была значимо выше (50,1±1,3), чем у мужчин (52,0±4,4) ($p<0,05$).

Стандартная медикаментозная терапия в стационаре проводилась согласно клиническим рекомендациям и не имела значимых различий в группах пациентов мужского и женского пола.

Коронароангиография проведена у 93,3% мужчин и у 77,8% женщин ($p<0,05$), то есть данное исследование достоверно чаще выполнялось мужчинам, чем женщинам. Результаты настоящего исследования соответствуют данным мировой научной литературы, описывающих сложности в проведении КАГ у женщин из-за меньшего диаметра коронарных сосудов [131].

По данным КАГ, гендерных различий в поражении коронарного русла не отмечалось – у мужчин и женщин чаще отмечался многососудистый тип поражения КА. Однако у женщин в 5 раз чаще отмечалось гемодинамически незначимое поражение КА. Результаты исследования подтверждают данные о том, что у женщин часто ИМ развивается при гемодинамически незначимых стенозах КА [160]. Имелись и некоторые особенности в поражении коронарного русла у мужчин и женщин. Так поражения ОВ, у женщин были обнаружены в 40,2% случаев, тогда как у мужчин данная патология встречалась на 14,8% случаев меньше, при этом различия достигли статистической значимости ($p=0,006$). Различий в частоте поражения и главных магистральных артерий коронарного русла, а именно ПМЖВ и ПКА, у мужчин и женщин обнаружено не было.

Оценка процента окклюзионных поражений КА у обследованных пациентов позволила установить, что в подавляющем большинстве окклюзионные поражения превалировали у мужчин. Так установлено, что окклюзия ПМЖВ у

мужчин немного превалировала и была обнаружена в 52,1% случаев, у женщин - в 50,9% (p>0,05). Окклюзия ПКА была выявлена у 174 (55,1%) мужчин и у 21 (56,8%) женщины (p>0,05). Окклюзионные поражения ОВ и ДВ у мужчин составили 39,9% и 25,2% случаев, а у женщин 35,5% и 18,2% случаев, соответственно (p>0,05). Статистически значимой разницы между окклюзионными поражениями КА у мужчин и женщин выявлено не было (p>0,05).

Следует отметить, что и у мужчин, и у женщин доминировал правый тип ККО - у мужчин в 78,7%, у женщин в 73,4% случаев. Левый и сбалансированный типы ККО встречались примерно в одинаковом процентном соотношении у лиц обоего пола. Различий у мужчин и женщин по типам ККО не выявлено. Результаты настоящего исследования соответствуют в целом данным других исследователей [5, 35]. Однако имеются и другие данные. Так в исследовании А.Ю. Анисенковой (2006 г.) установлено доминирование сбалансированного типа ККО у женщин с ИБС [1].

Единой точки зрения на вопрос о влиянии половых гормонов на риск развития ИМ у мужчин и женщин в настоящее время нет. Большинство работ по изучению гормонального статуса проведено на больных со стабильным течением ИБС, тогда как работ, посвященных изучению его связи с ОИМ и региональной специфики единичны.

Как свидетельствуют результаты опубликованных исследований, состояние гормонального статуса, в частности, уровень половых гормонов, играют большое значение в формировании особенностей клинического течения ИМ и его исходов у мужчин [119, 129].

Результаты настоящего исследования продемонстрировали, что уровень общего тестостерона крови у обследованных мужчин с ИМ (n=45) был статистически значимо ниже (p<0,05), по сравнению с контрольной группой, причём такая закономерность отмечалась в обеих возрастных группах. Кроме того, при сравнительном анализе концентраций общего тестостерона в крови у мужчин I и II групп установлено, что данный показатель был статистически значимо ниже у

мужчин в возрасте 50 - 70 лет ($p<0,05$). Данный факт можно объяснить приобретенным возрастным андрогенным дефицитом у мужчин данной возрастной группы.

Для подтверждения влияния снижения общего тестостерона у обследованных пациентов мужского пола с ИМ на показатели липидного профиля крови был использован корреляционный анализ. Между уровнем общего тестостерона в крови у обследованных больных ИМ ($n=45$) и показателем ОХ установлена обратная статистически достоверная корреляционная связь средней силы ($R=-0,53$; $p=0,036$). С другими показателями липидного спектра, а именно с ЛПНП и ТГ, концентрации общего тестостерона также демонстрировали обратную средней силы корреляционную связь, но без статистической достоверности. Между уровнем общего тестостерона и ЛПВП установлена прямая сильная корреляционная связь ($R=0,96$; $p=0,344$). Таким образом, приведенные результаты подтверждают значимую роль снижения уровня тестостерона в обмене липидов у обследованных пациентов мужского пола с ИМ. Возможно, что именно снижение уровня тестостерона является предиктором более тяжёлого течения коронарного атеросклероза.

По результатам клинического обследования мужчин с ИМ ($n=45$) отмечалась высокая частота нарушений углеводного обмена. В связи с этим, проведён корреляционный анализ между уровнем тестостерона в сыворотке крови у мужчин с уровнем глюкозы натощак. Между уровнем тестостерона и уровнем глюкозы в крови натощак у больных ИМ в обеих возрастных группах отмечалась слабая обратная корреляционная зависимость без статистической значимости ($p>0,05$). Можно предположить, что дефицит тестостерона оказывает более слабое влияние на углеводный обмен, чем на обмен липидов.

Вопрос о роли снижения концентраций половых гормонов у женщин, как ФР ИМ, остаётся дискуссионным. У женщин с подтверждённым диагнозом ИМ в постменопаузе концентрация эстрадиола была на 21,3% статистически значимо ($p<0,05$) меньше, чем в контрольной группе; концентрация прогестерона была

ниже, чем в группе контроля на 10,7%, однако выявленные различия не имели статистической значимости (p>0,05).

Одним из благоприятных эффектов эндогенных эстрогенов с помощью которых они защищают от ССЗ, является их влияние на липидный профиль плазмы [49]. В связи с этим проведен корреляционный анализ между уровнем эстрадиола и показателями липидного обмена (ОХ, ЛПНП, ЛПВП и ТГ) у женщин с ИМ. Установлено, что показатели эстрадиола в сыворотке крови у женщин в менопаузе с ИМ имели статистически значимую обратную корреляционную связь с концентрациями ТГ (R=-0,47; p =0,046). Между показателями эстрадиола и холестерина в сыворотке крови (R=-0,24; p=0,064), а также между показателями эстрадиола и значениями ЛПНП (R=- 0,26; p=0,072) корреляционная зависимость также была отрицательной, но слабой и статистически недостоверной. Корреляционная зависимость между значениями прогестерона у женщин с ИМ и изучаемыми показателями липидного обмена была слабой, отрицательной, статистически незначимой (p>0,05)

Установление статистически значимой, средней, обратной силы корреляционной зависимости между уровнем эстрадиола и ТГ в сыворотке крови у обследованных женщин с ИМ, находящихся в менопаузе, не позволяет утверждать однозначно о наличии причинно-следственной связи между этими показателями. Возможно, дальнейшие исследования выявленных закономерностей на более обширном материале позволят сделать более основательные выводы.

Концентрация эстрадиола у женщин с ИМ имела статистически значимую обратную корреляционную зависимость с уровнем глюкозы крови натощак (R= -0,489; P=0,039). Можно предположить, что у женщин нарушение углеводного обмена в большей степени связано с дефицитом половых гормонов, чем у мужчин.

Роль половых гормонов в развитии ожирения и в, частотности АО, давно известна, пациенты с избыточной массой тела и ожирением страдают гормональным дисбалансом [127, 202]. В связи с этим нами проведён

корреляционный анализ между концентрациями половых гормонов ОТ у обследованных мужчин и женщин с ИМ.

Установлена слабая отрицательная обратная связь между уровнем тестостерона в крови и показателями ОТ у мужчин, но без статистической значимости (R=-0,276; p=0,337). Между концентрациями эстрадиола у женщин с ИМ и ОТ отмечена корреляция средней силы без статистически значимости (R=-0,329; p=0,871). Можно предположить, что снижение концентраций как тестостерона, так и эстрадиола у обследованных мужчин и женщин является одним из факторов, способствующих развитию АО.

Выявленные закономерности подтверждают важную роль дефицита половых гормонов у мужчин и женщин. Снижение общего тестостерона, видимо, в большей степени влияет на липидный обмен и в меньшей – на углеводный. Снижение уровня эстрадиола вызывает значимые нарушения липидного спектра и углеводного обмена.

Настоящее исследование позволило получить всестороннюю картину гендерных особенностей эпидемиологии ИМ в Республике Дагестан, гендерных особенностей ФР ИМ, его клинических характеристик и особенностей поражения коронарного русла. Важным итогом исследования является и выявление изменений уровня половых гормонов у мужчин и женщин с ИМ, а также установление возможной связи выявленных нарушений гормонального профиля с обменом липидов и нарушением углеводного обмена. Полученные результаты имеют важное значение для организации лечебно- профилактической помощи как для лиц с ФР ИБС и ИМ, так и для пациентов с ИМ.

ВЫВОДЫ

1. Заболеваемость ИМ в РД статистически значимо ($p<0,05$) выше у мужчин (37,7 на 100 тыс. населения), чем у женщин (30,4 на 100 тыс. населения). Смертность от ИМ у мужчин в Дагестане статистически значимо в 1,8 раза ($p<0,05$) выше, чем у женщин.

2. У мужчин в РД наиболее значимыми факторами риска ИМ являются курение, избыточная масса тела, нарушение липидного спектра с преобладанием гиперхолестеринемии, снижение толерантности к глюкозе; у женщин - артериальная гипертония, ожирение, нарушение липидного спектра с преобладанием гипертриглицеридемии, СД 2 типа.

3. Клиническими особенностями ИМ у мужчин являются большая частота Q – позитивного ИМ (муж. - 48,9%; жен. - 30,6%), повторных ИМ (муж. - 13,3%; жен. – 2,8%), более низкие показатели ФВ ЛЖ (муж. - 50,1±1,3; жен. - 52,0±4,4; $p<0,05$). По данным коронароангиографии неизмененные коронарные артерии у женщин встречались в 5 раз чаще, чем у мужчин. И у мужчин, и у женщин с ИМ преобладал многососудистый тип поражения коронарных артерий.

4. У больных ИМ мужчин наблюдался статистически значимо ($p<0,05$) более низкий показатель тестостерона в крови (3,2±1,9) в сравнении с группой контроля (5,7±3,8), при этом между концентрациями тестостерона и холестерина отмечалась обратная статистически достоверная средней силы корреляционная связь ($R=-0,53$; $P=0,036$). У женщин с ИМ уровень эстрадиола (44,7±3,17) был статистически значимо ($p=0,047$) ниже в сравнении с группой контроля (54,3±2,7) и имел обратную средней силы корреляционную связь с показателями липидного спектра, с уровнем триглицеридов корреляционная связь была статистически достоверной (R -0,47, p= 0,046).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовать врачам первичного амбулаторного звена и кардиологам учитывать гендерные различия в частоте выявления ФР ИМ и проводить соответствующие профилактические мероприятия по их немедикаментозной и медикаментозной коррекции, вести мотивированные беседы по изменению образа жизни.
2. Рекомендовать дифференцированный подход к коррекции ФР ИМ у мужчин и женщин, учитывая специфичные для мужчин (преобладание гиперхолестеринемии) и для женщин (преобладание гипертриглицеридемии) нарушения липидного спектра крови.
3. Кардиологам учитывать гендерные различия в клинических проявлениях ИМ и оценке степени риска развития осложнений.
4. Органам практического здравоохранения рекомендовать включить в перечень необходимых исследований определение уровня половых гормонов у больных с ИБС.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ - артериальная гипертония

АД – артериальное давление

АО – абдоминальное ожирение

ГБУ РД РКБСМП - Государственное бюджетное учреждение «Республиканская клиническая больница скорой медицинской помощи»

ГТГ - гипертриглицеридемия

ГХС – гиперхолестеринемия

ДВ – диагональная ветвь

ДИ – доверительный интервал

ЗГТ – заместительная гормональная терапия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИК – индекс курения

ИМ – инфаркт миокарда

ИМБОКА - инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий

ИМТ – индекс массы тела

ИФА – иммуноферментный анализ

КА – коронарные артерии

КАГ - коронароангиография

ККО – коронарное кровообращение

ЛЖ – левый желудочек

ЛКА – левая коронарная артерия

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе

ОБ – окружность бедер

ОВ – огибающая ветвь

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОКС – острый коронарный синдром

ОР – относительный риск

ОСН – острая сердечная недостаточность

ОТ – окружность талии

ОХ – общий холестерин

ОШ – отношение шансов

ПКА – правая коронарная артерия

ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь

РД – Республика Дагестан

РФ – Российская Федерация

СД – сахарный диабет

СКФО – Северо – Кавказкий федеральный округ

ССЗ – сердечно – сосудистые заболевания

ССС – сердечно – сосудистая система

ТГ - триглицериды

ТЛТ – тромболитическая терапия

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ФР – факторы риска

ХОБЛ – хроническая обструктивная легочная болезнь

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиограмма

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анисенкова, А.Ю. Факторы риска и клинические проявления ишемической болезни сердца у женщин с различной степенью поражения коронарных артерий: дис…. канд.мед.наук / А.Ю. Анисенкова. – Санкт – Петербург, 2006. – 146с.

2. Банникова, О.Ф. Клинические особенности, диагностика и оценка эффективности лечения инфаркта миокарда у женщин разных возрастных групп: автореф. дис…. канд. мед.наук / О.Ф. Банникова. - Москва, 2012. - 23 с.

3. Беленков, Ю.Н. Национальное руководство по кардиологии. Краткое издание / Ю.Н. Беленков, Р.Г. Оганов. - Москва: ГЭОТАР - Медиа, 2012. – 848 с.

4. Бунова, С.С. Динамика заболеваемости инфарктом миокарда в регионах Российской Федерации за 11-летний период (2002-2012 гг.) / С.С. Бунова, Е.В. Усачева, О.В. Замахина // Социальные аспекты здоровья населения. – 2014. – Т. 40, №6. – С. 3.

5. Возможности коронароангиографии в диагностике поражения коронарных артерий у пациентов с безболевой ишемией миокарда / А.И. Абдрахманова, Н.Б. Амиров, Н.А Цибулькин [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2020. - №4.

6. Возрастные аспекты смертности от острого инфаркта миокарда населения экологических зон Республики Дагестан / С.А. Гаджиева, З.С. Абусуева, А.А. Абусуев [и др.] // Проблемы экологической медицины: материалы VII научно – практической конференции памяти профессора С.А. Абусуева. – Махачкала: ИПЦ ДГМУ, 2017. - С.50-54.

7. Гарганеева, А.А. Программа ВОЗ "Регистр острого инфаркта миокарда" возможности и перспективы в изучении и прогнозировании исходов социально значимых патологий на популяционном уровне / А.А. Гарганеева, С.А. Округин, К.Н. Борель // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – №2. – С. 125–130.

8. Гафаров, В.В. Программа Всемирной Организации Здравоохранения «Регистр острого инфаркта миокарда» как аудит оценки здоровья населения / В.В. Гафаров, А.В. Гафарова // Вестник НГУЭУ. – 2015. - №4. – С. 200–222.

9. Гуревич, М.А. Диагностика и лечение ишемической болезни сердца у женщин / М.А. Гуревич, С.Р. Мравян // Болезни сердца и сосудов. - 2007. - Т. 2, №3. - С.38-46.

10. Гуревич, М.А. Особенности клинического течения и лечения ишемической болезни сердца у женщин / М.А. Гуревич, Л.В. Архипова // Consilium Medicum. – 2009. – Т. 11, № 6. – С. 13–18.

11. Дедов, И.И. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Г.Р. Галстян // Сахарный диабет. - 2016. - Т.19, №2. - С. 104-112.

12. Демография: Официальная статистика // Сайт: Федеральная служба государственной статистики. https://rosstat.gov.ru/folder/12781(Дата обращения: 2.11.2021).

13. Динамика показателей смертности от острых форм ишемической болезни сердца в Российской Федерации за период с 2015 по 2019 годы / О.М. Драпкина, М.Г. Бубнова, И.В. Самородская [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т.26, №5. – С. 88-93.

14. Драпкина, О.М. Метаболический синдром и сердечно – сосудистые заболевания у женщин: насколько велико влияние пола? / О. М. Драпкина, О.Н. Корнеева // Сердце. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 224–228.

15. ЕРБ ВОЗ | Табак - Данные и статистика (who.int) Табак // ВОЗ. – Женева, 2022: Текст: электронный. – URL:https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tobacco (Дата обращения: 26.05.2022)

16. Здравоохранение в России 2019: стат. сб. / Росстат; под ред. И.Н. Шаповал, С.Ю. Никитина. - Москва, 2019. – 170 с.

17. Коморбидность и пол пациентов в оценке риска смерти в стационаре после экстренного чрескожного коронарного вмешательства / М.В. Зыков, Н.В. Дьяченко, О.А. Трубникова [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60, №9. – С. 38–45.

18. Курочкина, О.Н. Течение инфаркта миокарда с позиции гендерных различий: результаты ретроспективного исследования / О.Н. Курочкина, А.А.

Спасский, А.Л. Хохлов // Проблемы женского здоровья. – 2012. – Т. 7, №3. – С.18–23.

19. Куценко, М.А. Парадигма коморбидности: синтропия ХОБЛ и ИБС / М.А. Куценко, А.Г. Чучалин // Рос.мед. журн. - 2014. - № 5. - С. 389–392.

20. Лебедева, А.Ю. Проблемы ИБС у молодых женщин: проблемы диагностики и профилактики / А.Ю. Лебедева, Л.Л. Клыков, В.В. Зайцева // Российский кардиологический журнал. – 2011. - №6. – С. 90- 97.

21. Новикова, Н.А. Тендерные различия у больных с острым инфарктом миокарда / Н.А. Новикова, Г.Е. Гендлин, Г.И. Сторожаков // Сердечная недостаточность. - 2008. - Т.47, №3. - С. 137-143.

22. Острый инфаркт миокарда: гендерные особенности возникновения и течения в популяции средне урбанизированного города Западной Сибири / А.А. Гарганеева, С.А. Округин, Ю.И. Зяблов, Д.А. Паршин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – Т. 11, №3. – С.12-15.

23. Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016 /A.L. Catapano, I. Graham, G. De Backer [et al.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. - №5. – С. 7-77.

24. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин с сахарным диабетом / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, М.В. Шестакова [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2017. – Т. 14, №4. – С. 83-92.

25. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018 / F.J. Neumann, M. Sousa-Uva, A. Ahlsson [et al.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – №8. – С. 151-226.

26. Сахарный диабет 2 типа и множественные хронические заболевания / Н. С. Асфандиярова, О. В. Дашкевич, Н. В. Дорошина, Е. И. Сучкова // Сахарный диабет. – 2018. - Т.21, №6. - С.455-461.

27. Содержание половых гормонов в сыворотке крови у здоровых с факторами риска развития ишемической болезни сердца и больных ишемической болезнью сердца молодого и среднего возраста / В.А Невзорова, О.В. Настрадин, Л.В.

Родионова, Е.С. Сулейманова // Терапевтический архив. – 2005. – Т.77, № 9. – С. 28-31.

28. Сравнительный анализ смертности населения от острых форм ишемической болезни сердца за пятнадцатилетний период в РФ и США и факторов, влияющих на ее формирование / С.А. Бойцов, И.В. Самородская, Н.Н. Никулина [и др.] // Терапевтический архив. - 2017. - Т.89, №9. - С. 53-59.

29. Стародубова, А.В. Ишемическая болезнь сердца у женщин / А.В. Стародубова, О.А. Кисляк, Ю.Б. Червякова // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. - 2016 – Т.4, №9. – С.10-15.

30. Тавлуева, Е.В. Гендерные особенности формирования и прогноз инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST: автореф. дис... д-ра мед.наук / Е. В. Тавлуева. – Кемерово, 2012. – 47с.

31. Тумилович, Л.Г. Справочник гинеколога-эндокринолога / Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян. - Москва: Практическая медицина, 2009. – 208с.

32. Феоктистова, В.С. Генетические и биохимические маркеры, ассоциированные с развитием ишемической болезни сердца у женщин молодого и среднего возраста: дис. …канд. мед.наук / В.Е. Феоктистова. - Санкт-Петербург, 2015. - 164 с.

33. Чесникова, А.И. Особенности течения хронической сердечной недостаточности у женщин и мужчин, перенесших инфаркт миокарда / А.И. Чесникова, Е.А. Лаврик // Проблемы женского здоровья. - 2008. - Т.3, №1. - С. 29-34.

34. Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда (2018)/ K. Thygesen, J. S. Alpert, A. S. Jaffe [et al.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – №3. – С. 107-138.

35. Шариков, Н.Л. Межполовые варианты предсердного и желудочкового кровоснабжения миокарда / Н.Л. Шариков, С.В. Соловьева, О.Н. Рогозин // Медицинская наука и образования Урала. – 2018. - №4. – С.162-165.

36. Эрлих, А.Д. Как за последние несколько лет изменилось лечение пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в

клинической практике (данные серии российских регистров «Рекорд») / А.Д. Эрлих // Кардиология. – 2018. – Т.58, №7. – С. 23-31.

37. Эрлих, А.Д. 12-месячные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом, включённых в российский регистр «Рекорд-3» / А.Д. Эрлих // Российский кардиологический журнал. - 2018. - №3. – С. 23-30.

38. Acute Myocardial Infarction in Women: A Scientific Statement From The American Heart Association / L.S. Mehta, T.M. Beckie, H.A. DeVon [et al.] // Circulation. – 2016. –Vol.133, N 9. - P. 916 -947.

39. Acute myocardial infarction in women. Initial characteristics, management and early outcome. The FAST-MI registry / T. Simon, E. Puymirat, V. Lucke [et al.] // Ann Cardiol Angeiol. – 2013. - Vol. 62, N 4. – P. 221-226.

40. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study and the St James Women Take Heart Project / M. Gulati, R.M. Cooper-De Hoff, C. McClure [et al.] //Arch. Intern Med. - 2009. - Vol. 169, N 9. - P. 843-850.

41. A Gender differences of in-hospital outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention in the drug-eluting stent era / H.L. Kim, J.S. Jang, M. A. Kim [et al.] // Medicine. - 2019.- Vol. 98, №20. - P. e15557.

42. A gender perspective on short- and long term mortality in ST-elevation myocardial infarction - a report from the SWEDEHEART register / S. S. Lawesson, J. Alfredsson, M. Fredrikson // Int J. Cardiol. - 2013. –Vol. 168, N 2. – P. 1041–1047.

43. Age-related changes in the male reproductive system / S. Bhasin, R.J. Valderrabano, T. Gagliano-Juca [et al.] // Endotext [Internet]. – 2022. - South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.

44. Age-specific population centiles for androgen status in men / D.J. Handelsman, B.B. Yeap, L. Flicker [et al.] // Eur J Endocrinol. – 2015. –Vol. 173, N 6. – P. 809–817.

45. Ambikairajah, A. Lipid profile differences during menopause / A. Ambikairajah, E. Walsh, N. Cherbuin // Menopause. – 2019. – Vol. 26, N11. – P.1327–1333.

46. A meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies of eicosapentaenoic and docosahexaenoic long-chain omega-3fatty acids and coronary

heart disease risk / D.D. Alexander, P.E. Miller, M.E. Van Elswyk [et al.] // Mayo Clin Proc. – 2017. - Vol. 92, N1. –P. 15–29.

47. A meta-analysis of sex-related differences in outcomes after primary percutaneous intervention for ST-segment elevation myocardial infarction / F. Conrotto, F. D'Ascenzo, K.H. Humphries [et al.] // J Interv Cardiol. – 2015. – Vol. 28, N 2. – P. 132 - 140.

48. Angiographic prevalence of high-risk coronary artery disease in patient subsets (CASS) / B.R. Chaitman, M.G. Bourassa, K. Davis [et al.] // Circulation. - 1981. – N 64. - P. 360–367.

49. Are Changes in Cardiovascular Disease Risk Factors in Midlife Women Due to Chronological Aging or to the Menopausal Transition? / K.A. Matthews, S.L Crawford, C.U Chae [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 54, №25. – P. 2366–2373.

50. Are there sex differences in the effect of type 2 diabetes in the incidence and outcomes of myocardial infarction? A matched-pair analysis using hospital discharge data / A. Lopez-de-Andres, R. Jimenez-Garcia, V. Hernández-Barrera [et al.] // Cardiovasc Diabetol. - 2021. – V. 20, № 81.

51. Association of age and sex with myocardial infarction symptom presentation and in-hospital mortality and sex with myocardial infarction symptompresentation and in-hospital mortality / J.G. Canto, W.J. Rogers, R.J. Goldberg [et al.] // JAMA. - 2012. - Vol. 307, N8. - P. 813 - 822.

52. Association of Age at Onset of Menopause and Time Since Onset of Menopause With Cardiovascular Outcomes, Intermediate Vascular Traits, and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis / T. Muka, C. Oliver-Williams, S. Kunutsor [et al.] // JAMA Cardiol. – 2016. – Vol. 1, N 7. – P. 767-776.

53. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels / R. Vigen, C.I. O'Donnell, A.E. Barón [et al.] // JAMA. – 2013. – Vol. 310, №17. – P. 1829–1836.

54. Atlas 9th edition International. Diabetes Federation. – Brussels: Belgium, 2019. Available at: https://diabetesatlas.org/en/resources/

55. Atrial Fibrillation and the Risk of Myocardial Infarction/ E.Z. Soliman, M.M. Safford, P. Muntner [et al.] // JAMA Intern Med. – 2014. – Vol. 174, N1. – P. 107-114.

56. Auerbach, J.M. Testosterone replacement therapy and cardiovascular disease / J.M. Auerbach, M. Khera // Int J Impot Res. – 2022.

57. Bai, M. - F. Risk factors associated with coronary heart disease in women: a systematic review / M. - F. Bai, X. Wang // Herz. – 2020. – Vol. 45 (Suppl 1.) – P. 52-57.

58. Bleeding complications after myocardial infarction in a real world population - An observational retrospective study with a sex perspective / A. Holm, S.S. Lawesson, S. Zolfagharian [et al.] // Thromb Res. – 2018. – Vol. 167. – P.156–163.

59. Burden of ischemic heart disease and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019 / S. Safiri, N. Karamzad, K. Singh [et al.]// Eur J Prev Cardiol. – 2022. - Vol. 29, N 2. -P. 420 – 431.

60. Cardiovascular Disease in Women / M. Garcia, Sh. L. Mulvagh, M. C. N. Bairey [et al.] // Circulation Research. - 2016. – Vol. 118, N 8. – P. 1273–1293.

61. Cardiovascular health and the menopausal woman: the role of estrogen and when to begin and end hormone treatment / F. Naftolin, J. Friedenthal, R. Nachtigall, L. Nachtigall // F 1000Res. – 2019. – V. 8. – P. F1000 Faculty Rev-1576.

62. Cardiovascular risk in women with type 2 diabetes mellitus and prediabetes: is it indeed higher than men? / P. Anagnostis, A. Majeed, D.G. Johnston, I.F. Godsland // Eur J Endocrinol. – 2014. – 171, N 6. – P. R.245–255.

63. Cardiovascular risk profile in women with uterine fibroids: the Helisur study / Y. Haan, L. Van der Woude, F.S. Diemer [et al.] // J. of Hypertension. - 2015. - Vol. 33, e-suppl. 1. - P. e12.

64. Chakrabarti, S. Mechanisms of estrogen effects on the endothelium: an overview / S. Chakrabarti, J.S. Morton, S.T. Davidge // Can J Cardiol. -2014. – Vol. 30, N 7. – P. 705–712.

65. Chester, R.C. What the Women's Health Initiative has taught us about menopausal hormone therapy / R.C. Chester, J.M. Kling, JoAnn E. Maison // Clin Cardiol. - 2018. – Vol. 41, N 2. – P. 247–252.

66. Colafella, K.M.M. Sex-specific differences in hypertension and associated cardiovascular disease / K.M.M. Colafella, K.M. Denton // Nat Rev Nephrol. – 2018. – Vol. 14, N 3. – P.185-201.

67. Comparison of Cardiovascular Risk Factors for Coronary Heart Disease and Stroke Type in Women / M.J.G. Leening, N.R. Cook, O.H. Franco [et al.] // J Am Heart Assoc.- 2018. – Vol. 7, N19. – P. e007514.

68. Coronary artery anomalies overview: The normal and the abnormal / A.D. Villa, E. Sammut, A. Nair [et al.] // World J Radiol. – 2016. – Vol. 8, №6. – P. 537-555.

69. Coronary CT angiography for suspected acute coronary syndrome: sex-associated differences / M. Arslan, J. Schaap, A. Moelker [et al.] // Neth Heart J. - 2021. – Vol.29, №10. - P. 518-524.

70. Correlation between insulin-induced estrogen receptor methylation and atherosclerosis / J. Min, Z. Weitian, C. Peng [et al.] // Cardiovasc Diabetol. - 2016. – Vol.15, №1. – P. 156

71. Dasinger, J.H. Gender differences in developmental programming of cardiovascular diseases / J.H. Dasinger, B.T. Alexander // Clin Sci (Lond). – 2016. – Vol.130, N 5. – P. 337-348.

72. de Jong, M. Diabetes, Glycated Hemoglobin, and the Risk of Myocardial Infarction in Women and Men: A Prospective Cohort Study of the UK Biobank / M. de Jong, M. Woodward, S.A.E. Peters // Diabetes Care. – 2020. – Vol. 43, N 9. – P. 2050-2059.

73. Dekker, G.A. Management of preeclampsia / G.A. Dekker // Pregnancy Hypertension. - 2014. - Vol. 4, N 3. - P. 246–247.

74. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality / G.A. Rath, M.N. Forouzanfar, A.E. Moran [et al.] // N Engl J Med. - 2015. - Vol. 372, N 14. - P. 1333-1341.

75. Differences in Culprit Lesions Between Premenopausal and Postmenopausal Women With Acute Coronary Syndrome: An Optical Coherence Tomography Study / H. Tang, Z. Li, Y. Fan [et al.] // Can J Cardiol. - 2022. – Vol. 38, N 1. - P. 85 - 91.

76. Differential Risk of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Male and Female Smokers / J. Palmer, A. Lloyd, L. Steele [et al.] // J Am Coll Cardiol. –2019. – Vol. 73, №25. – P. 3259-3266.

77. Drivers of the Sex Disparity in Statin Therapy in Patients with Coronary Artery Disease: A Cohort Study / H. Zhang, J. Plutzky, M. Shubina, A. Turchin // PLOS ONE. – 2016. – Vol. 11, N 5. – P. e0155228.

78. Effects of Estrogen in Gender-dependent Fetal Programming of Adult Cardiovascular Dysfunction / Z. Chen, L. Wang, J. Ke, D. Xiao // Curr Vasc Pharmacol. - 2019. – Vol. 17, N 2. – P. 147 - 152.

79. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study / S. Yusuf, S. Hawken, S. Ounpuu [et al.] // Lancet. 2004. – Vol. 364, N 9438. – P. 937–952.

80. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials / J. Fulcher, R. O'Connell, M. Voysey [et al.] // Lancet. – 2015. - Vol. 385, N 9976 – P. 1397–1405.

81. Endogenous hormones and coronary heart disease in postmenopausal women / Y. Chen, A. Zeleniuch - Jacquotte, A.A. Arslan [et al.] // Atherosclerosis. – 2011. – Vol. 216, N 2. - P. 414 – 419.

82. Endogenous sex hormone levels and coronary heart disease risk in postmenopausal women: A meta-analysis of prospective studies / H. Wang, Y. Li, X. Wang [et al.] // Eur J Prev Cardiol. - 2017. –Vol. 24, N 6. - P. 600-611.

83. Endogenous Sex Hormones and Cardiovascular Disease in Men / M. Muller, T. Y. van der Schouw, J.H. Thijssen, D.E. Grobbee // J Clin Endocrinol Metab. - 2003. - Vol. 88, N 11. - P. 5076 - 5086.

84. Endogenous Sex Hormones and Incident Cardiovascular Disease in Post-Menopausal Women / D. Zhao, E. Guallar, P. Ouyang [et al.] // J Am Coll Cardiol 2018. – Vol. 71, N 22. - P. 2555 - 2566.

85. Endogenous Testosterone Levels and the Risk of Incident Cardiovascular Events in Elderly Men: The MrOS Prospective Study / T.H. Collet, S.K. Ewing, K.E. Ensrud [et al.] // J Endocr Soc. – 2020. – Vol. 4, N 5. – P. bvaa038.

86. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) / J. Perk., B.G. De, H. Gohlke [et al.] // Eur Heart J. – 2012.- №33.- P.1635–1701.

87. Extreme concentrations of endogenous sex hormones, ischemic heart disease, and death in women / M. Benn, S.S. Voss, H.N. Holmegard [et al.] // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2015. – Vol. 35, N 2. - P.471–477.

88. Female gender is an independent predictor of in-hospital mortality after STEMI in the era of primary PCI: insights from the greater Paris area PCI Registry / H. Benamer, M. Tafflet, S. Bataille [et al.] // Euro Intervention. – 2011. - Vol. 6, N 9. – P.1073–1079.

89. Ferreira-González, I. The Epidemiology of Coronary Heart Disease / I. Ferreira-González // Rev Esp Cardiol (Engl Ed). – 2014. – Vol. 67, N 2. – P. 139–144.

90. Gender and the Extent of Coronary Atherosclerosis, Plaque Composition, and Clinical Outcomes in Acute Coronary Syndromes / A.J. Lansky, V.G. Ng, A. Maehara [et al.] // JACC Cardiovasc Imaging. - 2012. – Vol. 5 (3-suppl.). – S. 62-72.

91. Gender differences in cardiovascular risk factors / E. Lodi, O. Stefani, L. Reggianini[et al.] // Ital J Gender-Specific Med. – 2020. – Vol.6, N 3. – P. 118 -125.

92. Gender Differences in In-Hospital Clinical Outcomes after Percutaneous Coronary Interventions: An Insight from a Japanese Multicenter Registry / Y. Numasawa, S. Kohsaka, H. Miyata [et al.] // PLOS ONE. – 2015. –Vol.10, N 1. - P. e0116496.

93. Gender differences in screening for glucose perturbations, cardiovascular risk factor management and prognosis in patients with dysglycaemia and coronary artery

disease: results from the ESC-EORPEUROASPIRE surveys / G. Ferrannini, D. De Bacquer, P. Vynckier [et al.] // Cardiovasc Diabetol. - 2021. –Vol. 20, №1. - P. 38.

94. Gender differences of in-hospital outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention in the drug-eluting stent era / H.L. Kim, J.S. Jang, M.A. Kim [et al.] // Medicine. –2019. - Vol. 98, №20. – P. e1555.

95. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9 th edition / P. Saeedi, I. Petersohn, P. Salpea [et al.] // Diabetes Res Clin Pract. – 2019. – Vol. 157. – P. 107843.

96. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study / G. A. Roth, G. A Mensah, C.O. Johnson [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2020. – Vol. 76 (25). – P. 2982–3021.

97. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension / B. Zhou, P. Perel, G.A. Mensah, M. Ezzati // Nat Rev Cardiol. - 2021. – Vol.18, N 11. – P. 785-802.

98. Gulati, M. Myocardial Ischemia in Women: Lessons From the NHLBI WISE Study / M. Gulati, L.J. Shaw, C.N.B. Merz // Clin Cardiol. – 2012. - Vol.35, N 3. - P. 141–148.

99. Gururani, K. Testosterone as a marker of coronary artery disease severity in middle aged males / K. Gururani, J. Jose, P.V. George // Indian Heart J. - 2016. – Vol. 68, Suppl.3. - P. S16–S20.

100. Hafiane, A. Vulnerable Plaque, Characteristics, Detection, and Potential Therapies / A. Hafiane // J Cardiovas Dev Dise. – 2019. - Vol. 6, N 3. – P. 26.

101. Harmonized reference ranges for circulating testosterone levels in men of four cohort studies in the USA and Europe / T.G. Travison, H.W. Vesper, E. Orwoll [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2017. – Vol. 102, №4. – P. 1161–1173.

102. Heart disease and stroke statistics - 2014 update: a report from the American Heart Association / A.S. Go, D. Mozaffarian, V.L. Roger [et al.] // Circulation. – 2014. – Vol. 129, N 3. – e28–e292.

103. Heart disease and stroke statistics - 2018 update: a report from the American Heart Association / E.J. Benjamin, S.S. Virani, C.W. Callaway [et al.] // Circulation. - 2018. - Vol. 137, N 12. – P. e67-e492.

104. Heart disease and stroke statistics - 2021 update: report from the American Heart Association / S.S. Virani, A. Alonso, H. J. Aparicio [et al.] // Circulation. – 2021. – Vol.143, N 8. –P. e254–e743.

105. Homocysteine Levels and MTHFR Polymorphisms in Young Patients with Acute Myocardial Infarction: A Case Control Study / C. Eftychiou, L. Antoniades, L. Makri [et al.] // Hellenic J Cardiol. – 2012. – Vol.53, N3. – P. 189-194.

106. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: what went wrong and where do we go from here? / R.K. Dubey, B. Imthurn, L.C. Zacharia[et al.] // Hypertension. – 2004. –Vol. 44, N 6. – P.789- 795.

107. Hospital burden of coronary artery disease: Trends of myocardial infarction and/or percutaneous coronary interventions in France 2009-2014 / J. Pinaire, J. Azer, S. Bringay [et al.] // PLoS ONE. - 2019. - Vol.14, №5. - P. e0215649.

108. Hypertension across a woman's life cycle / N.K. Wenger, A. Arnold, C.N.B. Merz [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2018. – Vol. 71, №16. - P. 1797–1813.

109. Hypertriglyceridemia and atherosclerosis/ J. Peng, F. Luo, G. Ruan [et al.] // Lipids Health Dis. – 2017. – Vol. 16. – P. 233.

110. Impact of age and gender on in-hospital and late mortality after acute myocardial infarction: increased early risk in younger women: Results from the French nation-wide USIC registries / T. Simon, M. Mary –Krause, J.P. Cambou[et al.] // Eur Heart J. – 2006. – Vol. 27, N11. –P. 1282-1288.

111. Impact of female gender on bleeding complications after transradial coronary intervention (from the Korean Transradial Coronary Intervention registry) / J.S. Shin, S.J. Tahk, H.M. Yang [et al.] // Am J Cardiol. – 2014. – Vol. 113, N 12. – P. 2002-2006.

112. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the prove IT-TIMI 22 trial / M. Miller, C.P. Cannon, S. A. Murphy [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2008. – Vol. 51, №7. – P. 724–730.

113. Increased Risk of Myocardial Infarction and Stroke Following Exacerbation of COPD / G.C. Donaldson, J.R. Hurst, C.J. Smith [et al.] // Chest. - 2010. - Vol. 137, №5. - P. 1091–1097.

114. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in me / W.D. Finkle, S. Greenland, G.K. Ridgeway [et al.] //PLoS ONE. - 2014. - Vol. 9, №1. – e85805.

115. In older men an optimal plasma testosterone is associated with reduced all-cause mortality and higher dihydrotestosterone with reduced ischemic heart disease mortality, while estradiol levels do not predict mortality / B.B. Yeap, H. Alfonso, S.A. Chubb // J Clin Endocrinol Metab. – 2014. – Vol. 99, №1. – P. E9-18.

116. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare Data Visualization. Seattle, WA: IHME, University of Washington, 2020. [Electronic resource].– Available at: http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare. (Accessed 16.07.2019).

117. In vivo predictors of plaque erosion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a clinical, angiographical, and intravascular optical coherence tomography study / J. Dai, L. Xing, H. Jia [et al.] // Eur Heart J. - 2018. – Vol. 39, N 22. – P. 2077- 2085.

118. 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, L. Badimon, R. Corti [et al.] // Cardiovascular Research. - 2011. - Vol. 90, N 1. - P. 9–17.

119. Kalyani, R.R. Male hypogonadism in systemic disease / R.R. Kalyani, S. Gavini, A. Dobs // Endocrinol Metab Clin North Am. – 2007. – Vol. 36, N2. – P. 333-348.

120. Karvonen-Gutierrez, C.A. Diabetes and Menopause / C.A. Karvonen-Gutierrez, S.K. Park, C. Kim // Curr Diab Rep. - 2016. -Vol. 16, N 4. – P. 20.

121. Kawamoto, K.R. Acute Coronary Syndromes: Differences in Men and Women/ K.R. Kawamoto, M.B. Davis, C.S. Duvernoy // Current Atherosclerosis Reports. – 2016. – Vol. 18, N 12. – P. 73.

122. Kramer, C.K. Gestational diabetes and the risk of cardiovascular disease in women: a systematic review and meta-analysis / C.K. Kramer, S. Campbell, R. Retnakaran // Diabetologia. – 2019. – Vol. 62, N 6. - P. 905-914.

123. Langer, R. D. The evidence base for HRT: what can we believe? / R. D. Langer // Climacteric. – 2017. – Vol. 20, N 2. – P. 91–96.

124. Liakos, M. Gender Disparities in Presentation, Management, and Outcomes of Acute Myocardial Infarction / M. Liakos, P.B. Puja // Curr Cardiol Rep. – 2018. - Vol. 20, N8. - P. 64.

125. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports / A. Hackshaw, J.K. Morris, S. Boniface [et al.] // BMJ. – 2018. – Vol. 360. – P. j5855.

126. Low Serum Free Testosterone Association With Cardiovascular Mortality in Men With Stable CAD / L.S. Rallidis, C. Kotakos, S. Tsalavoutas [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2018. – Vol. 72, N 21. - P. 2674-2675.

127. Low serum testosterone level as a predictor of increased visceral fat in Japanese-American men / E.C. Tsai, E.J. Boyko, D.L. Leonetti, W.Y. Fujimoto // Int J Obes Relat Metab Disord. – 2000.- Vol. 24, №4. – P. 485–491.

128. Low serum testosterone level was associated with extensive coronary artery calcification in elderly male patients with stable coronary artery disease / J. Lai, Y. Ge, Y. Shao [et al.] // Coron Artery Dis. - 2015. –Vol. 26, N 5. – P. 437-441.

129. Low testosterone level as a predictor of cardiovascular events in Japanese men with coronary risk factors / M. Akishita, M. Hashimoto, Y. Ohike [et al.] //Atherosclerosis. – 2010. –Vol.210, N 1. –P. 232-236.

130. Maas, A.H.E.M. Gender differences in coronary heart disease / A.H. E.M. Maas, Y.E.A. Appelman // Neth Heart J. – 2010. – Vol. 18, N 12. – P. 598-602.

131. Maas, A.H.E.M. The clinical presentation of “angina pectoris” in women / A.H. E.M. Maas // E - Journal of Cardiology Practice. - 2017. - Vol. 15, N 3.

132. Mehta, P. K. Ischemic heart disease in women: a focus on risk factors / P.K. Mehta, J. Wei, N.K. Wenger // Trends Cardiovas Med. - 2015. - Vol. 25, N 2. – P. 140–151.

133. Millett, E.R.C. Sex differences in risk factors for myocardial infarction: cohort study of UK Biobank participants / E.R.C Millett, S.A.E. Peters, M. Woodward // BMJ. – 2018. – Vol. 363. – P. k4247.

134. Orshal, J.M. Gender, sex hormones, and vascular tone / J.M. Orshal, R.A. Khalil //Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. - 2004. –Vol. 286, N 2. –P. R233–249.

135. Outcome and profile of women and men presenting with acute coronary syndromes: a report from TIMI IIIB. TIMI Investigators. Thrombolysis in Myocardial Infarction / J.S. Hochman, C.H. McCabe, P.H. Stone [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 1997. – Vol. 30, N 1. – P. 141–148.

136. Parvand, M. Recent developments in sex-related differences in presentation, prognosis and management of coronary artery disease / M. Parvand, E. Rayner-Hartley, T. Sedlak // Can J Cardiol. – 2018. – Vol.34, N 4. – P.390-399.

137. Peters, S.A. Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858507 individuals and 28203 coronary events / S.A. Peters, R.R. Huxley, M. Woodward // Diabetologia. – 2014. - Vol. 57, N 8. – P. 1542–1551.

138. Peters, S. A. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,5strokes / S. A. Peters, R.R. Huxley, M. Woodward // Lancet. – 2014. – Vol. 383, N 9933. – P. 1973–1980.

139. Plaque Erosion: A Distinctive Pathological Mechanism of Acute Coronary Syndrome / X. Luo, Y. Lv, X. Bai [et al.] // Front Cardiovasc Med. – 2021. – Vol. - 8. – P. 711453.

140. Plaque Rupture, Compared With Plaque Erosion, Is Associated With a Higher Level of Pancoronary Inflammation / A. Nakajima, T. Sugiyama, M. Araki [et al.] // JACC Cardiovasc Imaging. – 2022. –Vol. 15, N 5. –P. 828-839.

141. Population Trends in the Incidence and Outcomes of Acute Myocardial Infarction / R. W. Yeh, S. M. Sidney, M. Chandra [et al.] // N Engl J Med. – 2010. – Vol. 362, N 23. – P. 2155–2165.

142. Pour, A.H. Gender differences in symptom predictors associated with acute coronary syndrome: A prospective observational study / H.A. Pour, R. Norouzzadeh, M.R. Heidari // Int Emerg Nurs. - 2016. – Vol.25. – P. 13-18.

143. Predictors of normal coronary arteries at coronary angiography / K. Levitt, H. Guo, H.C. Wijeysundera [et al.] // Am. Heart J. - 2013. - Vol. 166, N 4. - P.694 - 700.

144. Preeclampsia and Future Cardiovascular Health: A Systematic Review and Meta-Analysis / P. Wu, R. Haththotuwa, C.S. Kwok [et al.] // Circ Cardiovasc Qual Outcomes. - 2017. - Vol. 10, N 2. - P.e003497.

145. Prevalence and predictors of nonobstructive coronary artery disease identified with coronary angiography in contemporary clinical practice / M.R. Patel, D. Dai, A.F. Hernandez [et al.] // Am. Heart J. – 2014. – Vol.167, N 6. - P.846- 852.

146. Prevalence of Diabetes among Men and Woman in China / W. Yang, J. Lu, J. Weng [et al.] // N Engl J Med. – 2010. – Vol. 362. – P.1090-1101.

147. Protective Effects of Estrogen on Cardiovascular Disease Mediated by Oxidative Stress / D. Xiang, Y. Liu, S. Zhou [et al.] // Oxid Med Cell Longev. – 2021. – P. 5523516.

148. Quality of care and 30-day mortality of women and men with acute myocardial infarction / C. Araújo, O. Laszczyńska, M. Viana [et al.] // Rev Esp Cardiol (Engl Ed). – 2019. – Vol.72, N 7. – P. 543-552.

149. Reconstructing Angina: Cardiac Symptoms Are the Same in Women and Men / C. Kreatsoulas, H.S. Shannon, M. Giacomini [et al.] // JAMA Intern Med. – 2013. – Vol. 173, N 9. - P. 829–831.

150. Relationship between anemia and mortality outcomes in a national ACS cohort: insights from the UK MINAP registry / M. Mamas, C. Kwok, E. Kontopantelis [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2016. – Vol. 5, N 11. – P. e003348.

151. Relationship of thrombus healing to underlying plaque morphology in sudden coronary death / M.C. Kramer, S.Z. Rittersma, R.J. de Winter [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2010. – Vol.55, N 2. - P. 122-132.

152. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled

Trial / J.E. Rossouw, G.L. Anderson, R.L. Prentice [et al.] // JAMA. -2002. – Vol. 288, N 3. – P. 321–333.

153. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study / S.S. Anand, S. Islam, A. Rosengren [et al.] // Eur Heart J. – 2008. – Vol. 29, N 7. – P. 932-940.

154. Risk of all-cause and CHD mortality in women versus men with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis / G. Xu, D. You, L. Wong [et al.] // Eur J Endocrinol. – 2019. – Vol. 180, N4. – P. 243-255.

155. Ruberti, O.M. Estrogen Deprivation and Myocardial Infarction: Role of Aerobic Exercise Training, Inflammation and Metabolomics / O.M. Ruberti, B. Rodrigues // Curr Cardiol Rev. – 2020. – Vol. 16, N 4. - P. 292-305.

156. Serum free testosterone level in coronary artery disease in candidates for coronary artery bypass graft surgery: A cross-sectional study/ Sh. Mali, K. Irani, S.M. Mohammadi [et al.] // Int J Reprod Biomed. – 2021. – Vol. 19, N 3. - P. 293–302.

157. Serum lipoprotein(a) dynamics before/after menopause and long-term effects of hormone replacement therapy on lipoprotein(a) levels in middle-aged and older Japanese women / M. Ushioda, K. Makita, K. Takamatsu [et al.] // Horm Metab Res. – 2006. – Vol. 38, N 9. – P. 581–586.

158. Serum testosterone is inversely, and sex hormone-binding globulin directly, associated with all-cause mortality in men / B.B. Yeap, R.J Marriott, L. Antonio [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2021. –Vol. 106, N 2. – P. e625-e637.

159. Sex and gender differences in presentation, treatment and outcomes in acute coronary syndrome, a 10 year study from a multi-ethnic Asian population: The Malaysian National Cardiovascular Disease Database-Acute Coronary Syndrome (NCVD-ACS) registry/ C.Y. Lee, K.T. Liu, H.T. Lu [et al.] // PLoS One. – 2021. – Vol. 16, №2. – P. e0246474.

160. Sex and race are associated with the absence of epicardial coronary artery obstructive disease at angiography in patients with acute coronary syndromes / N.P. Chokshi, S.N. Iqbal, R.L. Berger [et al.] // Clin Cardiol. – 2010. – Vol.33, N 8. – P. 495-501.

161. Sex-based differences in bleeding and long term adverse events after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: three year results from the HORIZONS-AMI trial / J. Yu, R. Mehran, L. Grinfeld // Catheter Cardiovasc Interv. - 2015. – Vol. 85, N 3. – P. 359-368.

162. Sex-Based Differences in Bleeding Risk After Percutaneous Coronary Intervention and Implications for the Academic Research Consortium High Bleeding Risk Criteria / A. Spirito, F. Gragnano, N. Corpataux [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2021. – Vol. 10, N 12. – P.e021965.

163. Sex-Based Differences in Cessation of Dual-Antiplatelet Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention With Stents / J. Yu, U. Baber, I. Mastoris [et al.]// JACC Cardiovasc Interv. – 2016. – Vol.9, N 14. – P. 1461-1469.

164. Sex-based short- and long-term survival in patients following complicated myocardial infarction / V. V. Bonarjee, A. Rosengren, S. M. Snapinn [et al.] // Eur Heart J. – 2006. –Vol. 27, №18. – P. 2177–2183.

165. Sex differences in acute coronary syndrome symptom presentation in young patients / N.A. Khan, S.S. Daskalopoulou, I. Karp [et al.] // JAMA Intern Med. - 2013. – Vol.173, N 20. – P. 1863–1871.

166. Sex differences in blood pressure trajectories over the life course / H. Ji, A. Kim, J.E. Ebinger [et al.] // JAMA Cardiol. - 2020. – Vol.5, N 3. – P. 19–26.

167. Sex differences in cardiovascular risk factors and disease prevention / Y. Appelman, B.B. van Rijn, M.E. Ten Haaf [et al.]// Atherosclerosis. – 2015. – Vol. 241, N 1. -P. 211-218.

168. Sex differences in coronary atherosclerosis progression and major adverse cardiac events in patients with suspected coronary artery disease / H. Gu, Y. Gao, H. Wang [et al.] // J Cardiovasc Comput Tomogr. - 2017. –Vol.11, N 5. – P. 367-372.

169. Sex Differences in Demographics, Risk Factors, Presentation, and Noninvasive Testing in Stable Outpatients with Suspected Coronary Artery Disease: Insights from the PROMISE Trial / K. Hemal, N.J. Pagidipati, A. Coles [et al.] // JACC: Cardiovascular Imaging. – 2016. – Vol. 9, N 4. –P. 337-346.

170. Sex differences in mortality following acute coronary syndromes / J. S. Berger, L. Elliott, D. Gallup [et al.] // JAMA. – 2009. –Vol.302, N 8. –P. 874–882.

171. Sex Differences in Outcomes After STEMI: Effect Modification by Treatment Strategy and Age / E. Cenko, J. Yoon, S. Kedev [et al.] // JAMA Intern Med. – 2018.- Vol. 178, N 5. – P. 632-639.

172. Sex differences in reperfusion in young patients with ST-segment-elevation myocardial infarction: results from the VIRGO study / G. D'Onofrio, B. Safdar, J.H. Lichtman [et al.] // Circulation. – 2015. – Vol. 131, N15. – P. 1324-1332.

173. Sex Differences in Symptom Presentation in Acute Coronary Syndromes: A Systematic Review and Meta-analysis / R.E.M. Van Oosterhout, A.R. de Boer, A.H.E.M. Maas [et al.] // J Am Heart Assoc. - 2020. – Vol. 9, N 9. – P. e014733.

174. Sex differences in symptoms experienced, knowledge about symptoms, symptom attribution, and perceived urgency for treatment seeking among acute coronary syndrome patients in Karachi Pakistan / S. Allana, D.D.K. Moser, D.T.S. Ali, D.A.H. Khan// Heart Lung. – 2018. - Vol.47, N 6. - P. 584-590.

175. Sex differences in the cardiovascular consequences of diabetes mellitus: a scientic statement from the American heart association / J.G. Regensteiner, S. Golden, G. Huebschmann [et al.] // Circulation. – 2015. – Vol. 132, N 25. – P. 2424-2447.

176. Sex differences in the formation of atherosclerosis lesion in apoE -/- mice and the effect of 17β-estrodiol on protein S-nitrosylation / G. Zhang, C. Li, N. Zhu [et al.] // Biomedicine & Pharmacotherapy.- 2018. –Vol. 99. – P. 1014–1021.

177. Sex Differences in the Presentation and Perception of Symptoms Among Young Patients With Myocardial Infarction Evidence from the VIRGO Study (Variation in Recovery: Role of Gender on Outcomes of Young AMI Patients) / J.H. Lichtman, E.C. Leifheit, B. Safdar [et al.] // Circulation. – 2018. –Vol. 137, N 8. – P. 781–790.

178. Sex hormone levels and risk of cardiovascular events in postmenopausal women / K.M. Rexrode, J.E. Manson, I.M. Lee [et al.] // Circulation. – 2003. - Vol. 108, №14. – P. 1688–1693.

179. Sex hormones in the cardiovascular system / R.L. dos Santos, F.B. da Silva, R.F. Ribeiro, I. Stefanon // Hor Mol Biol Clin Investig. – 2014. - Vol. 18, N 2. – P. 89-103.

180. Sex-Specific Physiology and Cardiovascular Disease / C.L. Shufelt, C. Pacheco, M.S. Tweet, V.M. Miller // Adv Exp Med Biol. – 2018. – Vol.1065. – P. 433-454.

181. Sex-Specific Plaque Signature: Uniqueness of Atherosclerosis in Women / A. Minhas, I. Cubero Salazar, B. Kazzi [et al.] // Current Cardiology Reports. – 2021. – Vol. 23, №7. –P. 84.

182. 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, N 8. - P.1668–1669.

183. Shahoud, J.S. Cardiac Dominance / J.S. Shahoud, M. Ambalavanan, V. S. Tivakaran // 2021. - Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing. - 2022 Jan.

184. Shapiro, S. Combined hormonal contraceptives and the risk of venous and arterial thromboembolism and cardiovascular death: misuse of automated databases / S. Shapiro // J. of Family Planning and Reproductive Health Care. - 2013. - Vol. 39, № 2. - P. 89–96.

185. Shin, J.Y. Meta-analytic evaluation of gender differences and symptom measurement strategies in acute coronary syndromes / J.Y. Shin, R. Martin, J. Suls // Heart Lung J Crit Care. - 2010. – Vol. 39, №4. – P. 283–295.

186. Smoking and sex differences in first manifestation of cardiovascular disease / Z. Vasiljevic, M. Scarpone, M. Bergami [et al.] // Atherosclerosis. – 2021. – Vol. 330. – P. 43-51.

187. Socioeconomic status and mortality after acute myocardial infarction / D.A. Alter, A. Chong, P.C. Austin [et al.] // Ann Inter Med. – 2006. – Vol. 144, N 2. – P. 55–61.

188. Symptoms Suggestive of Acute Coronary Syndrome: When Is Sex Important? / H.A. DeVon, L.A. Burke, K.M. Vuckovic [et al.] // J Cardiovasc Nurs. – 2017. – Vol. 32, N 4. - P. 383-392.

189. Systematic review and individual patient data meta-analysis of sex differences in depression and prognosis in persons with myocardial infarction / F. Doyle, H. McGee, R. Conroy [et al.] // Psychosom Med. – 2015. – Vol. 77, N 4. – P. 419–428.

190. Systematic review and meta-analyses on associations of endogenous testosterone concentration with health outcomes in community-dwelling men / R.J. Marriott, J. Harse, K. Murray, B.B. Yeap // BMJ Open. – 2021. – Vol. 11, №11. –P. e048013.

191. Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / M. Roffi, C. Patrono, J. Collet [et al.] // Eur Heart J. - 2016. – Vol. 37, N 3. – P. 267-315.

192. Temporal Trends and Sex Differences in Revascularization and Outcomes of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Younger Adults in the United States / S. Khera, D. Kolte, T. Gupta [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2015. - Vol.66, N18. – P. 1961–1972.

193. Temporal trends in cardiovascular risk factors prevalence in patients with myocardial infarction / M. Cimci, F. Witassek, D. Radovanovic [et al.] // European Journal of Clinical Investigation. – 2021. – Vol. 51, N 4. - P. e13466.

194. Temporal trends in patient and treatment delay among men and women presenting with ST-elevation myocardial infarction / P. Kaul, P.W. Armstrong, S. Sookram [et al.] // Am Heart J. – 2011. – Vol.161, N 1. – P. 91–97.

195. Testosterone and Cardiovascular Disease / R.A. Kloner, C. Carson, A. Dobs [et al.] // J Am Coll Cardiol. –2016. - Vol. 67, N 5. - P.545–557.

196. Testosterone and Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of Interventional Studies / G. Corona, G. Rastrelli, G. Di Pasquale [et al.] // J Sex Med. – 2018. – Vol. 15, N 6. – P.820–838.

197. Testosterone Deficiency and Testosterone Treatment in Older Men / F. Saad, G. Röhrig, S. von Haehling, A. Traish // Gerontology. – 2017. – Vol. 63, N 2. – P. 144-156

198. Testosterone Therapy and Cardiovascular Risk: A Critical Analysis of Studies Reporting Increased Risk / M. Khera, M. Miner, J. Jaffe, A.W. Pastuszak // J Sex Med. - 2021. – Vol. 18, N 1. – P. 83-98.

199. Testosterone Treatment and Coronary Artery Plaque Volume in Older Men With Low Testosterone / M.J. Budoff, S.S. Ellenberg, C.E. Lewis [et al.] // JAMA. – 2017. – Vol.317, N 7. – P. 708-716.

200. The age-related decline of testosterone is associated with different specific symptoms and signs in patients with sexual dysfunction / G. Corona, E. Mannuci, V. Ricca, F. Lotti[et al.] // Int J Androl. – 2009. – Vol. 32, N 6. – P. 720-728.

201. The association of differing measures of overweight and obesity with prevalent atherosclerosis: the Dallas Heart Study / R. See, S.M. Abdullah, D.K. McGuire [et al.] //J Am CollCardiol. – 2007. – Vol. 50, N 8.– P. 752-759.

202. The effect of sex, age and race on estimating percentage body fat from body mass index: the Heritage Family Study / A.S. Jackson, P.R. Stanforth, J. Gagnon [et al.] // Int J Obes Rela tMetab Disord. – 2002. - Vol. 26, №6. –P. 789–796.

203. The first survey of the Saudi Acute Myocardial Infarction Registry Program: Main results and long-term outcomes (STARS-1 Program) / K.F. Alhabib, A.J. Kinsara, S. Alghamdi [et al.] // PLoS ONE. - 2019. - Vol. 14, N 5.- P.e0216551

204. The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030 / B. Vogel, M. Acevedo, Y. Appelman [et al.] // Lancet. - 2021. - Vol. 397 (10292). – P. 2385-2438.

205. The prevalence of Type 2 diabetes and related complications in a nationally representative sample of adults aged 50 and over in the Republic of Ireland / M.L. Tracey, S.M. McHugh, C.M. Buckley [et al.] // Diabetic Medicine. - 2016. – Vol. 33, №4. – P. 441-445.

206. The triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio predicts all-cause mortality in women with suspected myocardial ischemia: a report from the Women’s Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) / V. Bittner, B.D. Johnson, I. Zineh [et al.] // American heart journal. - 2009. - Vol.157, N 3. - P.548-555.

207. The 2020 ESC-ACVC quality indicators for the management of acute myocardial infarction applied to the FAST-MI registries / F. Schiele, C.P. Gale, T. Simon [et al.] // Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. - 2021. - Vol. 10, N 2. - P.207-215.

208. Thomas, D. Risquecardiovasculaire du tabagismeselon le genre / D. Thomas // La Presse Médicale. – 2017. - Vol. 46, N 7-8P1. – P. 681–687.

209. Tobacco-related cardiovascular risk in women: New issues and therapeutic perspectives / I. Allagbé, A.L. Le Faou, D. Thomas [et al.] // Arch Cardiovasc Dis. – 2021. – Vol.114, N 11. - P. 694-706.

210. Total cholesterol as a risk factor for coronary heart disease and stroke in women compared with men: A systematic review and meta-analysis / S.A.E Peters, Y. Singhateh, D. Mackay [et al.] // Atherosclerosis. – 2016. – Vol. 248. – P. 123–131.

211. Tweet, M. S. Unique Presentations and Etiologies of Myocardial Infarction in Women / M.S. Tweet, P.H. Best, N. Sharonne // Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine. – 2017. – Vol. 19, N 9. – P. 66.

212. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view / E. Falk, M. Nakano, J. F. Bentzon [et al.] // Eur Heart J. – 2013. – Vol.34, N 10. – P. 719–728.

213. Vascular consequences of menopause and hormone therapy: importance of timing of treatment and type of estrogen / R. K. Dubey, B. Imthurn, M. Barton, E.K. Jackson // Cardiovasc Res.–2005.- Vol. 66, N 2. – P. 295-306.

214. Wenger, N.K. Clinical presentation of CAD and myocardial ischemia in women / N.K. Wenger // Journal of Nuclear Cardiology. –2016. –Vol. 23, N 5. - P. 976–985.

215. White blood cell count to mean platelet volume ratio: A novel and promising prognostic marker for ST segment elevation myocardial infarction / G. Зizek, S. Aзıkgцz, H. Kundi [et al.] // Cardiol J. – 2016. – Vol. 23, N 3. – P. 225-235.

216. Women have less severe and extensive coronary atherosclerosis in fatal cases of ischemic heart disease: an autopsy study / N.R. Smilowitz, B.A. Sampson, C.R. Abrecht [et al.] // Am Heart J. - 2011. – Vol. 161, N 4. – P.681-688.

217. Women who experience a myocardial infarction at a young age have worse outcomes compared with men: The Mass General Brigham YOUNG-MI registry / E.M. De Filippis, B.L. Collins, A. Singh [et al.] // Eur. Heart J. – 2020. – Vol.41, №42. – P.4127–4137.

218. World Health Organization - Noncommunicable Diseases (NCD) Country Profiles. - Russia, 2018. (Noncommunicable Diseases (NCD) Country Profiles // World Health Organization. – Geneva, 2018. – 223 p.

219. Wu, F.C.W. Androgens and Coronary Artery Disease / F.C.W. Wu, A. von Eckardstein // Endocrine Reviews. – 2003. – Vol. 24, N 2. - P. 183-217.

220. Yanes, L.L. Postmenopausal hypertension / L.L. Yanes, J.F. Reckelhoff // Am J Hypertens. – 2011. – Vol.24, N 7 – P. 740–749.

221. Zaid, M. Plasma lipid abnormalities in Pakistani population: trends, associated factors, and clinical implications / M. Zaid, S. Hasnain // Braz J Med Biol Res. – 2018. – Vol. 51, N 9. –P. e7329.

222. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Ibanez, S. James, S. Agewall [et al.] // European Heart Journal. – 2018.-Vol.39, N 2. – P.119-177.

223. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // J Hypertens. - 2018. – Vol. 36, N 10. – P. 1953- 2041.