

**Селиверстова Дарья Владимировна**

**КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ПРОГНОЗ ПРИ ИНФАРКТЕ  
МИОКАРДА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА**

14.01.04 – Внутренние болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Рязань – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор Якушин Сергей Степанович

**Официальные оппоненты:**

**Затейщиков Дмитрий Александрович**, доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 51 Департамента здравоохранения города Москвы», руководитель сердечно-сосудистого центра (первичного сосудистого отделения)

**Гиляров Михаил Юрьевич**, доктор медицинских наук, доцент, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения города Москвы, заместитель главного врача по терапевтической помощи

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ года в «\_\_» часов на заседании диссертационного совета Д 208.084.04 при ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, адрес организации: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (390026, г. Рязань, ул. Шевченко, д. 34) и на сайте [www.rzgmu.ru](http://www.rzgmu.ru). Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук, доцент

Песков О.Д.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Главной причиной смерти, как в России, так и во всем мире являются заболевания сердечно-сосудистой (ССЗ) системы (ВНО, 2018; Беленков Ю.Н. и др., 2012). Ежегодно в мире 17,3 миллиона человек умирают от сердечно-сосудистых заболеваний, по прогнозам к 2030 г. это число возрастет до 23,3 миллиона случаев. Порядка 8,6 миллиона, включая летальные случаи ишемической болезни сердца (ИБС), сегодня приходится на женщин (Sharma K. et al., 2013). Большой вклад в смертность от ССЗ вносит инфаркт миокарда (ИМ) (Benjamin E.J. et al., 2018; Здравоохранение в России, 2019), и, как правило, в среднем у женщин он развивается после 55 лет, то есть в постменопаузальном периоде (Ройтберг Г.Е. и др., 2011).

Главной причиной более позднего возникновения ИБС и ИМ у женщин считается фактор «эстрогеновой защиты» (Куимов А.Д., 2006). Однако, в последнее время значительно возросла встречаемость ИМ у женщин репродуктивного возраста, так по результатам крупного исследования во Франции (2004-2014 гг.) с участием 113 407 пациентов выявлено ежегодное увеличение заболеваемости ИМ на 3,6% у женщин в возрасте 45-54 лет (Gabet A. et al., 2017). Другое исследование ИМ у молодых пациентов, проводимое в Соединенных Штатах Америки (ARIC) с 1995 по 2014 гг. также выявило увеличение заболеваемости у женщин с 27% до 32% (Arora S. et al., 2019). В Российской Федерации при проведении программы ВОЗ “Регистр острого инфаркта миокарда”, “Моника” (1977-2009) было отмечено наибольшее увеличение (в 5–10 раз,  $\chi^2 = 21\,464$ ,  $p < 0,001$ ) заболеваемости ИМ у женщин в возрасте 45–54 лет по сравнению с другими возрастными группами (Gafarov V. et al., 2016). Причем, несмотря на защитные функции эстрогенов, ИМ нередко стал поражать женщин даже с сохраненной менструальной функцией (СМФ). В литературе только в последние годы появились единичные работы, посвященные особенностям клинического течения ИМ у женщин молодого и среднего возраста (Супрядкина Т.В. и др., 2014; Черепанова В.В. и др., 2016;

Hamelin V.A. et al., 2003). Однако, в сопоставлении с женщинами в постменопаузальном периоде (ПМП) с оценкой не только клинических проявлений, но и прогноза, в доступной литературе мы не встретили, что и послужило целью нашей работы.

### **Цель исследования**

Изучить факторы риска, клинические особенности течения и прогноз при инфаркте миокарда у женщин с сохраненным менструальным циклом и в постменопаузе.

### **Задачи исследования**

1. Оценить вклад факторов риска в развитие инфаркта миокарда у женщин с сохраненной менструальной функцией и в постменопаузе;
2. Изучить особенности клинического течения инфаркта миокарда у женщин с сохраненной функцией яичников и в постменопаузе;
3. Оценить уровень эндотелиальной функции у женщин с регулярным менструальным циклом и в постменопаузе после инфаркта миокарда;
4. Определить приверженность к терапии в течение года после инфаркта миокарда у женщин с сохраненной менструальной функцией и у женщин в постменопаузальном периоде;
5. Изучить прогноз развития сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев у женщин с нормальной менструальной функцией и в постменопаузе.

### **Научная новизна**

Проведен комплексный анализ особенностей факторов риска у женщин репродуктивного возраста и отмечено, что наиболее значимыми именно для женщин с регулярным менструальным циклом были курение, отягощенная наследственность и прием оральных контрацептивов. Впервые показаны клинические особенности у женщин в зависимости от состояния репродуктивной функции, наиболее характерные осложнения и ангиографическая, социально-психологическая картина исследуемых пациенток. Впервые проведено измерение эндотелиальной функции сосудов

методом реактивной гипертермии через 3 месяца после инфаркта миокарда у женщин репродуктивного возраста, проанализированы результаты исследования и прогноз пациентов. Впервые прослежена 12-ти месячная приверженность к терапии и оценен долгосрочный прогноз у женщин в зависимости от состояния функции яичников. Выявлены прогностически неблагоприятные факторы наступления сердечно-сосудистых событий у пациентов с регулярной менструальной функцией и в постменопаузе.

### **Теоретическая значимость**

Настоящая работа будет способствовать проведению более эффективной первичной профилактики в соответствии с представленными факторами риска инфаркта миокарда у женщин с сохраненным менструальным циклом, наблюдающихся в амбулаторно-поликлинических учреждениях здравоохранения.

Полученные данные отражают особенности течения и прогноза инфаркта миокарда у женщин репродуктивного возраста в условиях стационарного этапа лечения. Так определено, что у женщин с регулярным менструальным циклом инфаркт миокарда является более частым дебютом развития ИБС, чем у женщин в постменопаузе, а также женщины с СМФ более поздно доставлялись в стационар и имели большее количество осложнений, по сравнению с женщинами в постменопаузальном периоде. При помощи исследования расширены знания об уровне приверженности к назначенной терапии у пациентов в репродуктивном периоде, приведенные данные также способствуют прогнозированию риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и показывают возможные пути его снижения.

### **Практическая значимость работы**

Практическая значимость представленной работы заключается в разработке дифференцированного подхода к ранней диагностике и оптимальной тактике лечения сердечно-сосудистой патологии у женщин фертильного возраста. Выявленные особенности психологического статуса у женщин репродуктивного возраста с развившимся ИМ также будут

способствовать более эффективным лечебно-профилактическим мероприятиям, способным оптимизировать личностно-эмоциональный статус больных и улучшить качество их жизни. В связи с выявленной недостаточной приверженностью к лечению пациентов на этапе амбулаторно-поликлинического звена показана необходимость проведения большего объема разъяснительной работы о необходимости приема всех рекомендованных препаратов и модификации образа жизни для улучшения прогноза заболевания. В связи с выявлением неблагоприятных прогностических факторов на этапе стационарного лечения, влияющих на долгосрочный прогноз обратить пристальное внимание работникам амбулаторно-поликлинической службы на женщин репродуктивного возраста с постинфарктным кардиосклерозом и имеющих аневризму левого желудочка (ЛЖ), отек легких в анамнезе, глюкозу крови при поступлении в стационар более 7 ммоль/л.

#### **Методология и методы исследования**

В исследование включена 121 женщина в возрасте до 55 лет, все пациенты находились на стационарном лечении в кардиологических отделениях г. Рязани с диагнозом ИМ. При выполнении работы использовались следующие инструментальные методы: эхокардиографическое исследование сердца (ЭХО-КГ), холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ХМ ЭКГ), исследование эндотелиальной функции сосудов, опросники по качеству жизни, уровня тревоги и депрессии, особенности физической активности и питания пациентов, также после госпитализации у женщин в течение 12 месяцев оценивался прогноз по сердечно-сосудистым событиям. Обработка полученных результатов осуществлялась с помощью современных методов статистического анализа.

#### **Степень достоверности результатов**

Достоверность результатов исследования основана на достаточном объеме фактического материала, обработкой полученных результатов с использованием стандартных компьютерных программ и методов современной медицинской статистики. При написании работы в достаточном объеме

использованы источники научной литературы как отечественных, так и иностранных авторов.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Имеются отличия в частоте и значимости факторов риска в развитии инфаркта миокарда у женщин с регулярным менструальным циклом и в постменопаузе.

2. В зависимости от состояния репродуктивной функции выявлены особенности развития, течения, поражения коронарного русла и осложнений инфаркта миокарда у женщин.

3. Нарушенная эндотелиальная функция через 3 месяца после развития инфаркта миокарда выявлена практически у всех исследуемых женщин.

4. Недостаточная приверженность к лечению выявлена в одинаковой мере как у женщин в постменопаузе, так и у женщин с сохраненной функцией яичников.

5. 12-ти месячный прогноз статистически значимо не отличался между исследуемыми женщинами с нормальной менструальной функцией и в периоде постменопаузы.

### **Внедрение результатов в практику**

Практические рекомендации внедрены в практическую деятельность работы терапевтических отделений и амбулаторно-поликлинического звена ГБУ РО ОККД и ГБУ РО «ГКБ № 5», а также в учебный процесс кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

### **Апробация работы**

Основные материалы диссертации доложены и обсуждены на Всероссийской конференции «Кардиология в XXI веке: традиции и инновации» и 4-ом Международном форуме молодых кардиологов РКО (Рязань, 2016), II Всероссийской научной конференции студентов и молодых специалистов «Актуальные вопросы современной медицины: взгляд молодого специалиста» (Рязань, 2016), XIII Национальном конгрессе терапевтов, посвященном 120-

летию со дня рождения И.А. Кассирского (Москва, 2018), III Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых «Научно-практические аспекты эпидемиологии инфекционных и неинфекционных болезней» (Москва, 2019).

Апробация работы проведена на межкафедральном совещании кафедр госпитальной терапии с курсом терапии ФДПО, госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, поликлинической терапии и профилактической медицины ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России «12» октября 2020 г.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 158 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего в себя 299 источников, из них 126 отечественных и 173 зарубежных. Работа проиллюстрирована 10 рисунками, 23 таблицами и 1 клиническим примером.

### **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

#### **Материалы и методы исследования**

Исследование проводилось в период 2010-2016 гг. на базе кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Пациенты находись на стационарном лечении в кардиологических отделениях г. Рязани с диагнозом ИМ, который устанавливался врачами кардиологических отделений по результатам данных ЭКГ, ЭХО-КГ, клинической картины ИМ, показателей резорбционно-некротического синдрома (уровень креатинфосфаткиназы и ее мышечной фракции (МВ), лактатдегидрогеназы, положительной реакции на тропонин, данных коронароангиографического исследования (КАГ).



### **Критерии включения:**

- Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.
- Женщины в возрасте  $\leq 55$  лет.
- Достоверный диагноз ИМ.

### **Критерии исключения:**

- Сопутствующие пороки сердца.
- Тяжелая сопутствующая патология, имеющая самостоятельное негативное влияние на прогноз.
- Непонимание пациентом (или его представителем) сути исследования и невозможность дать информированное согласие на участие в исследовании в письменной форме.

В исследование была включена 121 пациентка с диагнозом ИМ, которые были разделены на две группы для последующего сравнительного анализа:

1 группа - женщины с регулярным менструальным циклом без менопаузальных симптомов – 60 пациенток (средний возраст  $48,0 \pm 6,1$  г.);

2 группа - женщины в постменопаузе (с отсутствием менструаций более чем 1 год) - 61 пациентка (средний возраст  $49,8 \pm 4,3$  г.).

В исследование включались все пациенты за период с 2010 по 2016 гг., подходящие под критерии включения и не имеющие критериев исключения. Исследование состояло из ретроспективного анализа историй болезни (ИБ) пациенток, проспективного исследования за 2015-2016 гг. Время наблюдения за пациентами составляло 1 год с момента госпитализации по поводу ИМ.

Из когорты обследуемых выделена группа женщин (18 человек из группы 1 и 15 из группы 2), находившихся на лечении в 2015-2016 гг., заполнивших дополнительную анкету, которая включала в себя опрос по социальному статусу, пищевым привычкам, физической активности (опросник IPAQ), опросник качества жизни EQ-5D-3L – данные в анкете приводились в период за неделю до развития ИМ. Этим пациентам предлагалось заполнить шкалу по состоянию здоровья из EQ-5D-3L и оценить уровень тревожности и депрессии по госпитальной шкале (HADS) – данные приводились на момент опроса.

Также пациенткам нами проведено измерение уровня эндотелиальной функции сосудов по стандартной методике с помощью компьютерного фотоплетизмографа «Ангиоскан».

Через 1 год после выписки из стационара по поводу ИМ всем пациентам проводилось обследование с целью выяснения соблюдения рекомендаций по модификации образа жизни приему лекарственных препаратов, которые были назначены при выписке согласно стандартам специализированной медицинской помощи (последняя редакция 2015 г.) и оценивался прогноз. Конечные точки были в виде госпитализаций вследствие нестабильной стенокардии, нефатального ИМ, реваскуляризации, а также смерти от ССЗ.

Дизайн исследования представлен на следующей схеме (рисунок 1):

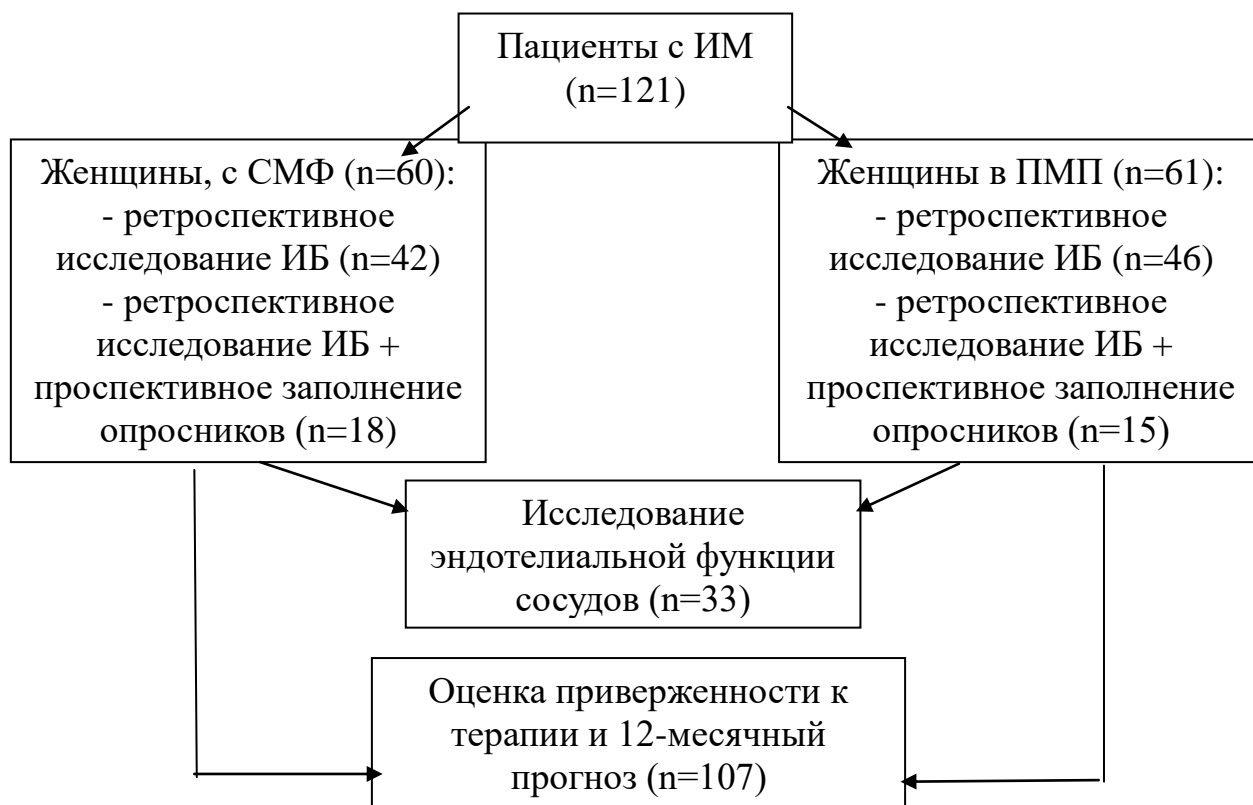


Рисунок 1 - Дизайн исследования

Информация о пациентах, клиничко-анамнестические, лабораторные, инструментальные данные, материал о результатах и методах лечения вносились в первичную документацию по диссертационному исследованию. Результаты исследования вводились в электронные таблицы Microsoft Excel 2007 (Microsoft Corporation, США). Статистический анализ результатов

исследования проводился с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2007 (Microsoft Corporation, США) и Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Характер распределения признаков оценивался по критерию Шапиро-Уилка. Все показатели анализировались на соответствие с нормальным распределением признака ( $p > 0,05$ ). Количественные признаки, имевшие нормальное распределение, описаны в виде среднего арифметического ( $M$ ) и стандартного квадратичного отклонения ( $SD$ ) в виде: ( $M \pm SD$ ). В случае распределения отличного от нормального признаки описывались в виде медианы с указанием верхнего и нижнего квартилей:  $Me (Q1; Q3)$ . В случаях нормального распределения выборки, а также равенства выборочных дисперсий для их сравнения для связанных и несвязанных групп использовали  $t$ -критерий Стьюдента. Для сравнения двух связанных групп по количественному признаку - критерий Вилкоксона. Две несвязанные группы сравнивались при помощи  $U$  -критерия Манна – Уитни. Для сравнения стандартизованных показателей использовали критерий  $\chi^2$  по Пирсону. Для немногочисленных выборок применялась поправка Йейтса (при значении показателей от 5 до 10) или точного критерия Фишера (при значении менее 5). Корреляционный анализ количественных данных проводили с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $r$ ).

Анализ выживаемости (недостижения неблагоприятного исхода) проводился по методике Kaplan-Meier. Для выявления факторов, независимо оказывающих влияние на прогноз, использовался регрессионный анализ в моделях пропорционального риска Кокса. Многофакторному анализу, проводимому пошаговым методом, предшествовал однофакторный. В многофакторный анализ включались только те потенциальные предикторы, которые продемонстрировали свое влияние на прогноз при уровне статистической значимости  $< 0,05$  в однофакторном анализе. Для анализа пограничных значений переменных, показатели которых начинали быть прогностически значимыми, проводили определение относительного риска (ОР) и границ его 95% доверительного интервала (ДИ) для нескольких

последовательных значений. В качестве пограничного значения выбиралось то максимальное или минимальное в зависимости от клинического смысла значение, для которого 95% ДИ не включал 1. Различия сравниваемых показателей принимались за достоверные при  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Факторы риска инфаркта миокарда у женщин с сохраненной менструальной функцией и в постменопаузальном периоде**

Одной из главных задач исследования было проанализировать частоту встречаемости факторов риска (ФР) ИМ у женщин в зависимости от репродуктивной функции. По данным результатов нашей работы самыми распространенными и одинаково встречающимися ФР в обеих группах были: артериальная гипертензия (АГ) (51 человек (85%) в 1 группе и 51 человек (83,6%) во 2 группе), избыточная масса тела и ожирение (47 (78,3%) и 51 (83,6%) группам соответственно), гиперхолестеринемия (общий холестерин (ОХС) более 4,5 ммоль/л) (46 (76,7%) и 46 (75,4%) соответственно). Более характерными для женщин с СМФ, чем для женщин в ПМП являлись такие ФР как: отягощенная наследственность (35 человек (58,3%) и 23 (37,7%,  $p = 0,02$ ), курение (28 (46,7%) и 17 (27,9%),  $p = 0,03$ ), прием оральных контрацептивов (9 (15%) и 0 (0%),  $p = 0,005$ ). Меньше половины женщин в обеих группах страдали сахарным диабетом (СД) - 14 (23,3%) с СМФ и 15 (24,6%) в постменопаузе.

При анализе АГ не было выявлено значимых различий по частоте встречаемости, степени и длительности заболевания между группами (ср. значение 130/80 мм рт. ст.). Все курящие женщины, которые участвовали в исследовании, курили 10 и более лет, в среднем по 20 (10;20) сигарет в сутки в обеих группах, индекс курящего человека в среднем составил 20 в обеих группах.

Не менее распространенным ФР чем АГ являлась избыточная масса тела (ИЗМТ) и ожирение. Больше половины пациентов в обеих группах страдали АГ и имели ИЗМТ: 39 (65,0%) в 1 группе и 45 (73,8%) во 2 группе. Отличий между

группами как по общему количеству пациентов с избыточным весом, так и по степеням индекса массы тела не было выявлено. К ИзМТ и ожирению приводят еще 2 значимых ФР: низкая физическая активность и нерациональное питание, поэтому в данном исследовании проведен анализ пищевых привычек и физической активности в проспективных подгруппах пациентов. В нашем исследовании было выявлено недостаточное употребление фруктов и овощей у всех пациентов обеих групп, также большая часть пациентов часто употребляли ненасыщенные (94,4% и 86,7%) и насыщенные (66,7% и 60,0%) жирные кислоты, не обращали внимание на калорийность продуктов (77,8% и 73,3% соответственно). У большей части исследованных пациентов выявлена недостаточная физическая активность - в 77,8% случаев у пациенток с СМФ и в 80,0% у пациентов в ПМП. При разборе результатов липидограмм пациенток в обеих группах были выявлены значительные отклонения от нормы (таблица 1).

Таблица 1 - Средние значения показателей липидограммы у женщин с регулярным менструальным циклом и в постменопаузе

Наименование показателя	1 группа (n=59)	2 группа (n=60)	p
ОХС, ммоль/л	<b>5,4 (4,7;6,1)</b>	<b>5,4 (4,8;6,2)</b>	>0,05
ТГ, ммоль/л	<b>1,9 (1,3;2,5)</b>	<b>1,7 (1,3;2,2)</b>	>0,05
ЛПНП, ммоль/л	<b>3,5 (2,7;4,3)</b>	<b>3,2 (2,5;4,2)</b>	>0,05
ЛПВП, ммоль/л	<b>1,0 (0,9;1,2)</b>	<b>1,1 (0,9;1,4)</b>	>0,05
ХС не-ЛПВП, ммоль/л	<b>4,4 (3,6; 5,0)</b>	<b>4,3 (3,4;5,0)</b>	>0,05
Коэффициент атерогенности	<b>4,2 (3,6; 5,3)</b>	<b>4,1 (2,9; 4,7)</b>	>0,05

*Примечания: ТГ – триглицериды; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ХС не-ЛПВП – холестерин не-липопротеидов высокой плотности. Полужирным шрифтом выделены значения, отличающиеся от нормы*

СД встречался одинаково часто (примерно у четверти пациентов) в каждой группе, нарушенная толерантность к глюкозе также была примерно одинакова (1 (1,7%) и 2 (3,3%) соответственно). Впервые выявленный СД наблюдался у 3,3% и 4,9% женщин, инсулинпотребным СД страдало 8,3% и 6,6% пациенток. Длительность СД также не отличалась между собой и составила 8 лет в 1 и 6,5 лет во 2 группе. Обратил на себя внимание ср. уровень глюкозы при поступлении пациентов, в том числе без нарушений углеводного обмена в анамнезе, который был повышен в обеих группах (6,3 (5,5; 7,6) и 5,9 (5,5; 8,2) ммоль/л соответственно).

Анализируя репродуктивные особенности женщин, было выявлено, что только у пациенток во 2 группе в анамнезе проводилось оперативное лечение по поводу заболеваний на репродуктивных органах, которое вероятно в дальнейшем укорачивало время до наступления менопаузы. Так средний возраст наступления менопаузы был  $46,6 \pm 4,3$  лет, преждевременная менопауза (до 40 лет) наблюдалась у 2 (3,3%) женщин, ранняя менопауза (40-44 г.) - 14 (23,0%) женщин. Оральные контрацептивы принимали только пациенты с СМФ (15,0%,  $p=0,005$ ).

### **Особенности клинического течения и осложнений инфаркта миокарда у женщин в зависимости от состояния репродуктивной функции**

В ходе исследования был проанализирован вариант начала настоящего ИМ у всех обследованных пациенток. У женщин из обеих групп преобладал ангинозный характер болевого синдрома – 53,3% в 1 группе и 65,6% во 2 группе, также встречались атипичный (26,7% против 9,8%,  $p = 0,03$ ), астматический (8,3% против 9,8%), аритмический (5,0% против 6,6%), абдоминальный (3,3% против 3,3%) и безболевого (3,3% против 4,9%) варианты течения.

По данным анамнеза выявлено, что больных группы 2 чаще, чем пациенток группы 1, доставляли в стационар в пределах 12 часов от начала болевого синдрома (63,9% против 55,0%,  $p=0,03$ ). У большей части пациентов с СМФ 38 (63,3%), включенных в исследование, данный ИМ являлся дебютом

ИБС, в группе ПМП таких пациентов было 26 (42,6% ( $p=0,02$ )). У 4 (6,7%) больных в 1 группе и 8 (13,1%) во 2 группе в течение одного года до ИМ имели место проявления ИБС, от 1 г. до 10 лет – 18 (30,0%) и 26 (42,6%) соответственно, более 12 лет стенокардией напряжения страдала только 1 пациентка (1,6%) из 2 группы.

Более чем в 60% случаев (37 (61,7%) – в группе 1, 40 (65,6%) – в группе 2) ИМ был с зубцом Q; без зубца Q (22 (36,7%) и 18 (29,5%) соответственно); в зоне рубца (1 (1,7%) и 3 (4,9%) соответственно). По локализации в обеих группах преобладала передняя встречаясь у 39 (65,0%) женщин в группе 1 и 37 (60,7%) женщин в группе 2; нижняя была у 17 (28,3%) и 19 (31,2%); задняя локализация встретилась у 1 пациента из 2 группы (1,6%); циркулярный ИМ был у 4 (6,7%) и 4 (6,6%) женщин соответственно. ИМ с поражением ПЖ отмечен только у 1 пациента (1,6%) из 2 группы. Частота повторного ИМ в изучаемых группах была примерно одинаковой у 11 (18,3%) женщин с СМФ и 10 (16,4%) в группе ПМП.

За время нахождения в стационаре у женщин обеих групп были выявлены различного рода осложнения (рецидив ИМ, ранняя постинфарктная стенокардия (РПС), нарушения ритма и проводимости, аневризма ЛЖ, тромб в полости ЛЖ, отрыв хорд митрального клапана). Всего пациентов с одним или несколькими осложнениями в группе женщин с СМФ выявлено 35 (58,3%) и в группе женщин в состоянии ПМП 25 (41,0%) ( $p=0,06$ ). Самым частым осложнением была отмечена РПС, которая достоверно чаще осложняла течение ИМ у женщин с СМФ, по сравнению с женщинами в ПМП ( $p=0,03$ ). Все остальные осложнения встречались реже, чем РПС и одинаково часто в обеих группах. В результате развития ИМ и его осложнений летальный исход был у 2 пациентов из каждой группы (3,3% и 3,3%).

При ЭХО-КГ в обеих изучаемых группах выявлено увеличение левого предсердия (4,0 (3,7; 4,2) и 4,0 (3,6; 4,2)), в 1 группе увеличена толщина задней стенки ЛЖ (1,1 (1,0; 1,2)), во 2 группе увеличена толщина межжелудочковой перегородки (1,1 (1,0; 1,2))

КАГ проведена 27 (45,0%) пациентам 1-й группы и 29 (47,5%) – 2-й группы. Среди них атеросклеротическое поражение одного сосуда (занимающее 70% и более от объема сосуда) оказалось более характерным для пациентов с СМФ, чем для пациентов постменопаузы (17 (63,0%) против 10 (34,5%),  $p=0,03$ ). Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) проведено у 76,0% больных (от выявленных пациентов со значимым поражением коронарных артерий) в группе 1 и 70,9% – в группе 2. В связи с отсутствием возможности проведения данной процедуры в г. Рязань ряду пациентов обеих групп (16,0% и 20,8%) было рекомендовано проведение ЧКВ. Кроме того, по две пациентки из каждой группы (8,0% и 8,3%) были направлены на консультацию для рассмотрения возможности выполнения аортокоронарного шунтирования (АКШ).

Все больные получали лекарственную терапию по поводу ИМ согласно стандартам оказания медицинской помощи, действовавшим в период проведения исследования (2010-2016 гг.). В качестве экстренной помощи в группах одинаково часто применялась тромболитическая терапия (у 26,7% женщин в группе 1 и 26,2% женщин в группе 2), оказавшаяся успешной более чем в 65% случаев в обеих группах.

Согласно результатам анализа социального статуса выявлено, что большая часть опрошенных женщин в обеих группах имели средне-специальное образование (83,3% и 80,0%), постоянную работу (83,3% и 73,3%), состояли в браке (61,1% и 66,7%). Опросник качества жизни EQ-5D-3L показал, что за неделю до развития ИМ женщины в ПМП чаще испытывали трудности в повседневной деятельности, вследствие болевого синдрома (60,5%), чем женщины с СМФ (11,1%,  $p = 0,008$ ). Применение госпитальной шкалы HADS продемонстрировало более высокую частоту субклинически выраженной тревоги во время госпитализации по поводу ИМ в группе 2, по сравнению с группой 1 здоровья в период госпитализации, пациенты группы 2 несколько хуже себя чувствовали (в среднем на уровне 48,7 балла), по сравнению с пациентами группы 1 (57,2 балла) ( $p >0,05$ ).



Через 3 месяца после выписки из стационара по поводу ИМ проведено исследование эндотелиальной функции подгруппы женщин (17 человек из группы 1 и 15 из группы 2), находившихся на лечении в 2015-2016 гг. (1 женщина из 1 группы умерла до проведения исследования) (таблица 2).

Таблица 2 - Результаты оценки эндотелиальной функции сосудов у женщин после ИМ

Показатель		Группа 1 (n=17)	Группа 2 (n=15)	P
Индекс окклюзии по амплитуде	Среднее значение Me (Q1;Q3)	1,6 (1,1;2,3)	1,1 (0,9; 1,7)	>0,05
	n (%) пациентов со значением $\leq 2,0$	11 (64,7%)	13 (86,7%)	
Сдвиг фаз между каналами, мс	Среднее значение Me (Q1;Q3)	-9,9 (-6,0; -15,0)	-8,5 (-5,1; -11,5)	>0,05
	n (%) пациентов со значением $\leq 10$	9 (52,9%)	11 (73,3%)	
Всего пациентов с ЭД, %		16 (94,1%)	15 (100,0%)	>0,05

### **Определение приверженности к терапии в течение 12 месяцев после инфаркта миокарда у женщин с сохраненной менструальной функцией и в постменопаузе**

Всего из региональных сосудистых центров было выписано 117 пациентов, перенесших ИМ. Через год жизненный статус удалось установить у 107 (91,5%) пациентов, 10 (8,5%) пациентов были потеряны для наблюдения. В результате обследования была собрана информация о приеме лекарственных препаратов (ЛП), уровне артериального давления (АД), к которому был

адаптирован пациент, статус курения, данные биохимических анализов и показателей ЭхоКГ.

Одним из главных аспектов исследования был анализ ЛП пациентов, которые они принимали регулярно в течение года после ИМ (таблица 3).

Таблица 3 - Группы препаратов, принимаемых пациентами в течение 1 года после ИМ

Группа препаратов	1 группа (n=48)			2 группа (n =54)		
	1А	1Б	p	2А	2Б	p
иАПФ/БРА II	44 (91,6%)	35 (72,9%)	0,03	50 (92,6%)	41 (75,9%)	0,03
Ацетилсалициловая кислота	46 (95,8%)	35 (72,9%)	0,005	52 (96,3%)	42 (77,8%)	0,01
Тиенопиридины	46 (95,8%)	32 (66,7%)	0,0007	51 (94,4%)	40 (74,1%)	0,008
Бета-блокаторы	43 (89,6%)	30 (62,5%)	0,004	49 (90,7%)	39 (72,2%)	0,03
Статины	47 (97,6%)	31 (64,6%)	0,0001	52 (96,3%)	37 (68,5%)	0,0004

*Примечание: 1А - Во время выписки из стационара; 1Б - Через 1 год после ИМ; 2А - Во время выписки из стационара; 2Б - Через 1 год после ИМ; иАПФ/БРА II – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента/ блокатор рецепторов ангиотензина II*

Следствием недостаточной приверженности, опрошенных пациентов к рекомендациям по приему ЛП (таблица 3) стало то, что около 30 % исследуемых в обеих группах не достигли целевого уровня АД. Кроме плохого комплаенса к назначенным ЛП пациенты не соблюдали рекомендаций по

модификации образа жизни, так в обеих группах остались женщины, не бросившие курить (18,8% и 16,7%), однако количество курящих женщин в 1 группе уменьшилось более значительно, чем во 2 группе (на 22% и 2,1%  $p=0,002$ ). Не соблюдение рекомендованной диеты и малоподвижный образ жизни в постинфарктном периоде привели к незначительному увеличению массы тела как среди женщин с СМФ (85,4%), так и в ПМП (85,2%).

Недостаточная приверженность пациентов к приему статинов значительно повлияла на показатели липидного спектра: средние уровни ОХС (4,3 и 4,5 ммоль/л), ТГ (1,4 и 1,5 ммоль/л), ЛПНП (2,4 и 2,2 ммоль/л) остаются выше, а ЛПВП (1,0 ммоль/л в обеих группах) ниже нормальных значений через год как в 1, так и во 2 группе. При этом уровень ЛПНП статистически значимо снизился в обеих группах ( $p<0,001$ ), а уровень ОХС только в 1 группе ( $p=0,02$ ). При сравнении данных ЭХО-КГ значимых различий как в динамике у каждой группы, так и между группами не отмечено.

### **Прогноз развития сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев у женщин с сохраненной менструальной функцией и в постменопаузе**

Через 1 год после выписки из стационара по поводу ИМ оценить прогноз удалось у 107 (91,5%) пациентов. Конечные точки были в виде госпитализаций вследствие нестабильной стенокардии, нефатального ИМ, незапланированной реваскуляризации коронарных артерий, смерти от ССЗ. Для более детальной оценки долгосрочного прогноза и качества течения постинфарктного периода, а также в связи с небольшим количеством летальных исходов и нефатальных ИМ за прошедший год наблюдения, было принято решение ввести в исследование комбинированную конечную точку (ККТ), включающую в себя вышеперечисленные события. Структура встречаемости конечных точек исследования отражена в таблице 4.

Таблица 4 - Прогноз пациентов через 1 год после ИМ

Показатель		1 группа (n=52)	2 группа (n=55)	p
Госпитализации	Нестабильная стенокардия	16 (30,8%)	18 (32,7%)	>0,05
	Нефатальный ИМ	1 (1,9%)	1 (1,8%)	>0,05
ЧКВ		5 (9,6%)	7 (12,7%)	>0,05
АКШ/МКШ		1 (1,9%)	4 (7,3%)	>0,05
Летальный исход	ССЗ	4 (7,7%)	1 (1,8%)	>0,05
	Общие причины	1 (1,9%)	1 (1,8%)	>0,05
ККТ (MACE)		26 (50%)	27 (49,1%)	>0,05

*Примечание. МКШ – маммарокоронарное шунтирование*

Статистически значимой разницы в отношении летальности между исследуемыми группами не обнаружено, неблагоприятные исходы происходили равномерно в течение года. Частота свершения MACE за год составила около половины пациентов из обеих групп и не отличались между собой (51,9% и 50,9%).

Для выявления независимых предикторов неблагоприятного 12-месячного прогноза был проведен однофакторный регрессионный анализ. Признаки, прошедшие однофакторный анализ, были включены в многофакторный регрессионный анализ в модели анализа пропорционального риска Кокса. Результаты многофакторного регрессионного анализа для женщин с СМФ и женщин в ПМП суммированы и приведены в таблице 5.

Таблица 5 - Факторы, влияющие на однолетний прогноз для пациентов, перенесших ИМ

Признак	Коэффициент $\beta$ (95%ДИ)	p
1 группа (n=54)		
Наличие аневризмы	1,68 (0,63 – 2,73)	0,0017
Отек легких	2,45 (1,1 – 3,79)	0,00036
Количество принимаемых групп препаратов после выписки (n=52)	-0,42(-0,51 – (-)0,30)	0,035
2 группа (n=57)		
Глюкоза более 7,0 ммоль/л	1,12 (0,97-1,3)	0,04

При учете вышеприведенных факторов уже на госпитальном этапе лечения можно скорректировать ведение пациенток с ИМ, а также обратить их внимание на важность соблюдения рекомендованной при выписке терапии.

### ВЫВОДЫ

1. У женщин с сохраненной менструальной функцией по сравнению с женщинами в постменопаузе среди факторов риска возникновения инфаркта миокарда статистически значимо чаще встречаются отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям ( $p=0,02$ ), курение ( $p=0,03$ ) и прием оральных контрацептивов ( $p=0,005$ ).

В обеих группах больных с ИМ выявлена высокая встречаемость среди других факторов риска артериальной гипертензии, дислипидемии, сахарного диабета, избыточной массы тела и ожирения, низкой физической активности и недостаточного приема овощей и фруктов.

2. В клинической картине у женщин с регулярным менструальным циклом и в постменопаузе:

- инфаркт миокарда чаще является первым проявлением ИБС у женщин с сохраненной менструальной функцией (63,3%), чем у женщин в постменопаузе (42,6%,  $p=0,02$ );
- женщины в постменопаузе чаще (63,9%), чем женщины с сохраненной менструальной функцией (55,0%,  $p=0,03$ ) доставляются в стационар в пределах 12 ч от начала болевого синдрома;
- ранняя постинфарктная стенокардия более часто осложняет течение инфаркта миокарда у женщин с сохраненной менструальной функцией ( $p=0,03$ ).
- однососудистое поражение коронарных артерий более характерно для женщин с сохраненной репродуктивной функцией, чем в состоянии постменопаузы ( $p=0,03$ ).
- субклинически выраженная тревога во время госпитализации по поводу инфаркта миокарда чаще встречается у женщин в постменопаузе, чем у женщин с сохраненной менструальной функцией ( $p<0,05$ ).

3. Эндотелиальная функция сосудов после инфаркта миокарда одинаково часто нарушена на уровне крупных и/или мелких сосудов у большинства женщин, как с сохраненной менструальной функцией, так и в постменопаузе (94,1% и 100,0%).

4. У женщин после ИМ через 12 месяцев происходит статистически значимое снижение приверженности к приему лекарственных препаратов, влияющих на прогноз заболевания по сравнению с рекомендованными при выписке из стационара ( $p<0,05$  по каждой группе препаратов), а также не выявлено отличий по количеству принимаемых лекарственных препаратов между пациентками с сохраненной репродуктивной функцией и в постменопаузе (иАПФ/БРА II 72,9% и 75,9%; ацетилсалициловая кислота 72,9% и 77,8%; тиенопиридины 66,7% и 74,1%; бета-блокаторы 62,5% и 72,2%; статины 64,6% и 68,5% соответственно);

5. Годичный прогноз у женщин после ИМ по показателям смерти, госпитализациям, реваскуляризациям и MACE в исследуемых группах статистически значимо не отличается, и не зависит от функционального

состояния яичников. Прогностически неблагоприятные факторы были различны в исследуемых группах:

- для пациентов с сохраненной менструальной функцией это стали развитие во время инфаркта миокарда отека легких и аневризмы левого желудочка, а также недостаточный прием рекомендованной терапии в постинфарктном периоде.
- для женщин в периоде постменопаузы неблагоприятным фактором, влияющим на прогноз, был уровень глюкозы натощак более 7 ммоль/л.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Учитывая большую распространенность факторов риска инфаркта миокарда у женщин репродуктивного возраста, необходимо активное выявление последних на амбулаторном этапе и назначение немедикаментозной и при необходимости медикаментозной коррекции, а также проведение мотивированных бесед по изменению образа жизни.
2. При проведении вторичной профилактики и диспансеризации среди женщин, перенесших инфаркт миокарда, требуется учитывать полученные данные о приверженности к терапии для снижения смертности от болезней системы кровообращения.
3. Проводить скрининговую диагностику для выявления эндотелиальной дисфункции сосудов как в качестве первичной, так и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий у женщин на уровне амбулаторно-поликлинической службы.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Селиверстова, Д.В. Инфаркт миокарда у женщин в зависимости от состояния репродуктивной системы / Д.В. Селиверстова. – Текст : непосредственный // Материалы II Всероссийской научной конференции студентов и молодых специалистов «Актуальные вопросы современной медицины: взгляд молодого специалиста» (15-16 сентября 2016 г.). – Рязань, 2016. – С. 192-194.
2. Селиверстова, Д.В. Факторы риска и особенности клинического течения инфаркта миокарда в зависимости от состояния менструального цикла / Д.В. Селиверстова, А.М. Алеевская. – Текст : непосредственный // Материалы Всероссийской конференции «Кардиология в XXI веке: традиции и инновации» и Международного форума молодых кардиологов Российского

кардиологического общества: сборник тезисов (17-18 марта 2016 г.). – Рязань, 2016. - С.78-79.

3. Селиверстова, Д.В. Инфаркт миокарда у женщин с сохраненным менструальным циклом / Д.В. Селиверстова. – Текст : непосредственный // XIII национальный конгресс терапевтов: сборник тезисов (21-23 ноября 2018 г.). – Москва, 2018. – С.189-190.

4. Клиническая характеристика инфаркта миокарда у женщин с сохраненной менструальной функцией / Д.В. Селиверстова, С.С. Якушин, Л.П. Калинина [и др.]. – Текст : непосредственный // Терапия. - 2019. - Т.5, №1(27). - С. 43-47. - (Соавт.: С.Б. Аксентьев). doi:10.18565/therapy.2019.1.43-47.

5. Селиверстова, Д.В. Особенности инфаркта миокарда у женщин с сохраненной менструальной функцией / Д.В. Селиверстова. – Текст : непосредственный // III Всероссийская научно-практическая конференция молодых ученых «Научно-практические аспекты эпидемиологии инфекционных и неинфекционных болезней»: материалы конференции (16 мая 2019 г.). – Москва, 2019. – С.66-67.

6. Селиверстова, Д.В. Приверженность лечению и годовой прогноз у женщин, перенесших инфаркт миокарда в репродуктивном возрасте / Д.В. Селиверстова. – Текст : непосредственный // Врач. - 2019. - Т. 30, № 9. – С. 65-69. doi:10.29296/25877305-2019-09-14

7. Селиверстова, Д.В. Факторы риска развития инфаркта миокарда у женщин с сохраненной менструальной функцией / Д.В. Селиверстова. – Текст : непосредственный // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. - 2019. - Т.27, №2. - С.172-180. doi:10.23888/PAVLOVJ2019272172-180

8. Селиверстова, Д.В. Инфаркт миокарда у женщин репродуктивного возраста: факторы риска, клиническая картина, прогноз / Д.В. Селиверстова, С.С. Якушин. – Текст : непосредственный // Кардиология. - 2020. - Т. 60, №9.- С.55-61. doi: 10.18087/cardio.2020.9.n1125

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИБ – история болезни

ИзМТ – избыточная масса тела

ИМ – инфаркт миокарда

ЛЖ – левый желудочек

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

КАГ – коронароангиографическое исследование

ОХС – общий холестерин

ПМП – постменопаузальный период

СД – сахарный диабет

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

СМФ – сохраненная менструальная функция

ТГ – триглицериды

ФР – фактор риска

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЭХО-КГ – эхокардиография

ККТ(МАСЕ) – комбинированная конечная точка