

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРМСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А.ВАГНЕРА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

КОРЯГИНА НАТАЛЬЯ АЛЕКСАНДОВНА

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА У РАБОТАЮЩИХ ЖЕНЩИН:
КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ
ПОКАЗАТЕЛИ, ПРОФИЛАКТИКА И РАЦИОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

14.01.05 - кардиология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:
заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук,
профессор А.В. Туев
доктор медицинских наук,
профессор Л.М. Василец

ПЕРМЬ-2014

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ - артериальная гипертония;
ВСС - внезапная сердечная смерть;
ВНС - вегетативная нервная система;
СНС – симпатическая нервная система;
ПСНС- парасимпатическая нервная система;
ВРС – вариабельность сердечного ритма;
ВЭМ - велоэргометрия;
ГЛЖ - гипертрофия левого желудочка;
СМ ЭКГ - суточное мониторирование ЭКГ;
ЖТ - желудочковая тахикардия;
ЖЭ - желудочковая экстрасистолия;
ЗС ЛЖ - задняя стенка левого желудочка;
ИБС - ишемическая болезнь сердца;
ИММ ЛЖ - индекс массы миокарда левого желудочка;
ИУЧ – индекс неблагоприятного исхода в утренние часы;
КСРЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка;
КДРЛЖ - конечный диастолический размер левого желудочка;
КДОЛЖ - конечный диастолический объем левого желудочка;
КСОЛЖ - конечный систолический объем левого желудочка;
ЛЖ - левый желудочек;
ЛП - левое предсердие;
МЖП - межжелудочковая перегородка;
ММ ЛЖ - масса миокарда левого желудочка;
НРС - нарушения ритма сердца;
НЖЭ – наджелудочковая экстрасистолия;
СД - сахарный диабет;
ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания;
ТЗСЛЖ - толщина задней стенки левого желудочка;

ТМЖП - толщина межжелудочковой перегородки;
УЗИ - ультразвуковое исследование;
УО - ударный объем;
ЧСС - частота сердечных сокращений;
ФВЛЖ - фракция выброса левого желудочка;
ФЖ - фибрилляция желудочков;
ФП - фибрилляция предсердий;
ЭКГ - электрокардиография;
Эхо-КГ - эхокардиография;
SDNN - стандартное отклонение всех NN – интервалов;
RMSSD - квадратный корень среднего значения квадратов разностей длительностей последовательных интервалов NN;
PNN50 - отношение NN50, отличающихся от соседних более чем на 50 мс к общему числу NN – интервалов;
ЭД – эндотелиальная дисфункция;
ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация;
LF – низкие частоты;
HF – высокие частоты;
LF/HF – отношение низких к высоким частотам.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ	2
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1. Женщины и ишемическая болезнь сердца: эволюция знаний.....	14
1.2. Лечение женщин с ИБС.....	24
1.3. Основные принципы первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин.....	28
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ, МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ	
2.1 Объем наблюдений. Характеристика групп.....	46
2.2 Методы исследования	58
2.3 Статистическая обработка данных	65
Глава 3. ДИНАМИКА ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЗА ПЯТИЛЕТНИЙ ПЕРИОД С АКЦЕНТОМ НА ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ	
3.1. Динамика показателей артериального давления среди трудоспособного населения за пятилетний период.....	67
3.2. Динамика распространенности курения за пятилетний период.....	77
3.3. Динамика показателя индекса массы тела за пятилетний период.....	79
3.4. Динамика показателя общего холестерина за пятилетний период.....	84
3.5. Динамика показателя тиреотропного гормона за пятилетний период.....	90
Глава 4. ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ЖЕНЩИН С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И БЕЗ НЕЕ	
4.1. Гормональные и биохимические показатели.....	96
4.2. Оценка распространенности и выраженности тревожно-депрессивных расстройств основной и группе сравнения	118

4.3. Распространенность патологии щитовидной железы основной и группы сравнения.....	122
4.4. Оценка показателей суточного мониторирования ЭКГ основной и группы сравнения.....	123
4.5. Оценка показателей нагрузочных проб основной и группы сравнения.....	128
4.6. Оценка показателей эхокардиографического обследования основной и группы сравнения.....	131
4.7. Оценка показателей функции эндотелия основной и группы сравнения.....	136
4.8. Оценка ультразвуковой анатомии и показателей жесткости сосудистой стенки периферических сосудов основной и группы сравнения.....	141
4.9. Оценка показателей микроциркуляции основной и группы сравнения.....	145
Глава 5. ВОЗМОЖНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПОДХОДА К ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ ЖЕНЩИН, СТРАДАЮЩИХ ИБС	
5.1. Программы лечения с динамическим наблюдением.....	153
5.2.Профилактическое вмешательство с оценкой социально-экономической эффективности.....	158
Глава 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	
ВЫВОДЫ	212
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	214
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	215

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются важной проблемой общественного здравоохранения из-за их высокой распространенности [235]. По данным Всемирной организации здравоохранения в 2011 году на их долю приходилось 30% всех случаев смерти в мире [205], при этом ССЗ также стали ведущей причиной заболеваемости и смертности среди россиян [243]. Повышение вероятности ранней смерти, вызванной ССЗ, сопровождается огромными потерями для государства и обуславливает обсуждение факторов риска (ФР) ССЗ, что позволит политике общественного здравоохранения назначить приоритеты и изыскать ресурсы для лечения и профилактики [294]. Заболеваемость и распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) в развивающихся странах растет и вызывает тревогу [309]. Риск ИБС, больше у мужчин, чем у женщин в пременопаузе [148]. Кроме того, частота ССЗ возрастает в постменопаузе с дефицитом эстрогенов у женщин [7]. Основные гендерные отличия ИБС были продемонстрированы в исследованиях на западных популяциях у мужчин и женщин, достигших менопаузы [306]. К ним относятся гормональные факторы, как основная защитная роль эстрогенов [9,10], а также гипертония и ожирение, которые также вносят значительный вклад в формирование заболевания [11]. По данным Американской ассоциации сердца, клинические признаки ИБС выявляются у одной из восьми женщин в возрасте 45-54 лет, и каждой третьей в возрасте старше 65 лет. В России ССЗ убивают 39% женщин. [12]. Снижение синтеза половых гормонов у женщин в пре- и постменопаузе является причиной ИБС, в настоящее время признается как ФР, но при этом все таки первое место занимают нарушения обмена веществ, лежащих в основе развития ССЗ у женщины, объединенные в единый комплекс – менопаузальный метаболический

синдром. Мы изучали особенности клинических проявлений, диагностики и патогенеза ИБС, отношений с метаболическими нарушениями, а также дифференцированные подходы к лечению женщин с ИБС.

Настоящее исследование проводилось в соответствии с планом НИР ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России.

Цель исследования: изучить факторы риска, клинико-метаболические и структурно-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы у когорты работающих женщин среднего возраста и оценить их роль в формировании ИБС. Разработать оптимальные подходы к лечению и профилактике.

Задачи исследования

1. Изучить распространенность модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди лиц трудоспособного возраста с определением гендерных особенностей.
2. Исследовать распространенность традиционных и специфических факторов риска ИБС у работающих женщин в зависимости от фертильности.
3. Представить характеристику клинико-метаболического профиля у женщин с ИБС и без ишемической патологии.
4. Обозначить последовательность формирования основных составляющих кардиометаболического синдрома.
5. Представить особенности сердечно-сосудистых нарушений в группах трудоспособных женщин с сохраненной репродуктивной функцией и в фазе менопаузы.
6. Исследовать нейропсихологический статус в актуальных группах и определить необходимость его коррекции.
7. Дать сравнительную оценку эффективности длительного применения различных программ лечения на клиническое течение ИБС

и структурно-функциональные показатели сердечно-сосудистой системы и метаболического профиля. Разработать показания к назначению конкретных видов терапии.

8. Представить методологию комплексной клинико-экономической оценки эффективности профилактической программы у работающих женщин с ИБС.

Научная новизна

Проведенное исследование позволило обосновать правомочность термина кардиомета-болический синдром как разновидность многопрофильного континуума у женщин трудоспособного возраста с ИБС и без таковой.

В результате проведенного исследования установлено, что клиническое течение ИБС у трудоспособных женщин имеет актуальные особенности, которые различаются в период с со-храненным менструальным циклом (МЦ) и в постменопаузе.

Эти особенности заключаются в следующем, что при сохраненном МЦ в стадии компенсации имеются гормональные и клинико-метаболические нарушения, структурно-функциональные изменения сердца и сосудов, наличие эндотелиальной дисфункции, при этом в нейropsychологическом статусе доминирует клинически очерченная тревога. При этом в период постменопаузы эти же нарушения находятся в стадии декомпенсации с преобладанием дисбаланса гормонального пейзажа, а в нейropsychологическом статусе имеется клинически выраженная депрессия.

Кардиометаболические нарушения провоцируются изменениями гормональных взаимодействий с формированием резистентности к инсулину и ассоциацией со структурно-функциональной перестройкой сердечно-сосудистой системы, где развивается ремоделирование миокарда с формированием гипертрофии миокарда левого желудочка,

снижением активности сердца за счет изменения диастолической функции и повышением жесткости миокарда и сосудов.

Проведена оценка риска по шкале PROCAM когорты работающих женщин в зависимости от наличия менструального цикла и ишемической патологии.

Впервые дополнительно к стандартной терапии ИБС при наличии тревожно-депрессивного синдрома у работающих женщин был добавлен дневной транквилизатор Адаптол.

Впервые проведена оценка клинико-экономической эффективности модифицируемой школы здоровья (ШЗ) для работающих женщин с ИБС на амбулаторном этапе с участием частно-государственного партнерства. Полученные результаты обосновывают социально-экономические преимущества для работодателя.

Предложенная концепция определяет необходимость мультидисциплинарного подхода к мониторингу за указанным контингентом.

Практическая значимость.

Для раннего выявления кардиометаболического синдрома и его особенностей по результатам проведенного исследования даны рекомендации по включению в комплекс обследований: контроля уровня инсулина, лептина, эстрогена, тестостерона с расчетом индекса свободного тестостерона, гормона, связывающего половые гормоны, что не входит в медико-экономические стандарты ведения пациентов с ФРСЗ.

Важным аспектом для клинической практики по данным работы является проведение оценки психопатологического статуса с выявлением тревожно-депрессивного синдрома. С целью улучшения клинических проявлений заболевания рекомендуется включать в

стандартную терапию медикаментозную коррекцию
нейропсихологического статуса.

В рекомендациях обозначена целесообразность включения в комплексную терапию ИБС у женщин с кардиометаболическим синдромом цитопротекторов с целью улучшения субъективных проявлений заболевания, структурно-функционального состояния миокарда и сосудов.

Использование модифицируемой школы здоровья для работающих женщин с ИБС на амбулаторном этапе, включая удаленный контроль пациентов, является экономически эффективным для работодателя и может быть предложено для амбулаторной практики.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Наблюдается высокий процент встречаемости модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди работающего населения. За пятилетний период степень распространенности имеет определенную динамику. У мужского населения лидируют курение, гиперхолестеринемия, избыточная масса тела и артериальная гипертензия, у женского – избыточная масса тела, гиперхолестеринемия и артериальная гипертензия.
2. Менопаузальный метаболический синдром у женщин с ИБС имеется чаще и с более выраженными изменениями по сравнению со сверстницами. Факторы риска ССЗ встречаются реже до наступления менопаузы. Патогенез выявленных нарушений, включает разноплановую палитру. При этом кардиометаболический синдром ассоциируется у женщин, имеющих ИБС, со структурно-функциональной перестройкой камер сердца, развитием гипертрофии левого желудочка, снижением диастолической функции с формированием жесткого миокарда и сосудов, дисфункции эндотелия.

4. Патогенетическая терапия ишемической болезни сердца у женщин перименопаузального периода должна включать использование не только стандартной терапии, а также кардиопротекторов (триметазидина с медленным высвобождением). А при наличии тревожно-депрессивных симптомов целесообразно добавление анксиолитика Адаптола.

5. Внедрение модифицируемой школы здоровья для женщин с ишемической болезнью на уровне амбулаторной практики имеет не только клиническую доказанную эффективность, но и выраженный экономический ресурс, который возможно использовать работодателю.

Внедрение в практику

Результаты работы внедрены в практику врачей-терапевтов, кардиологов и акушеров-гинекологов городской клинической поликлиники № 5, ООО «Клиника женского здоровья». Материалы диссертации используются в учебном процессе со студентами, врачами-интернами на кафедре поликлинической терапии и сестринского дела и госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России.

Связь работы с научными программами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ГБОУ ВПО «ПГМА им. ак. Е.А.Вагнера Минздрава России. Регистрационный номер 01.2.00305520.

Личный вклад автора в исследование

При планировании, организации и проведении исследований по всем разделам работы доля личного участия автора составила не менее 80%. Автором самостоятельно проведен анализ литературы по теме диссертации, разработан дизайн исследования и комплекс диагностических методов для реализации поставленных задач. Определены критерии включения и исключения, на основании которых

сформирована группа из 324 женщин для проведения исследования. У каждого из них получено информированное согласие на участие в исследовании. Наблюдение за пациентами, проведение ЭКГ, длительного мониторирования, пробы ЛДФ-лазеродоплерофлоуметрии, пробы с реактивной гиперемией, а также создание компьютерной базы, статистическая обработка результатов выполнены автором лично.

Апробация работы, публикации

Результаты доложены на Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2012, 2013), Российском национальном конгрессе кардиологов «Интеграция знаний в кардиологии» (Москва, 2012г), Московском Международном форуме кардиологов (Москва, 2013), II съезде терапевтов Приволжского федерального округа России (Нижний Новгород, 2013), Российском национальном конгрессе кардиологов «Кардиология: от науки к практике» (Санкт-Петербург, 2013), Российской научно-практической конференции «Возможности современной кардиологии в рамках модернизации» (Москва, 2013), Пятом всероссийском съезде кардиологов (Москва, 2013), Российском национальном конгрессе кардиологов «Интеграция знаний в кардиологии» (Москва, 2013), научно-практическая конференция с международным участием «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация 2013» (г. Москва, 2013), IV международный конгресс «Кардиология на перекрестке наук» (Тюмень 2013), Московском международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (Москва, 2013), конференции молодых ученых «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной кардиологии» (Томск, 2013), на 12 Европейском конгрессе внутренней медицины EFIM 2013 / 2.-5.10.2013 / Prague / Czech Republic (Прага, Чехия, 2013), Heart Failure Congress 2012 (Белград, Сербия, 2012), Heart Failure Congress 2013 (Лиссабон,

Португалия, 2013), 81 Европейском конгрессе по атеросклерозу (Лион, Франция, 2013). Всего по теме диссертации имеется 60 публикаций, из них 17 – в рекомендуемых ВАК изданиях и 2 – в зарубежных журналах, входящих в базу данных SCOPUS.

Структура и объем работы

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке, объемом 265 страниц машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 432 источника, из которых 402 зарубежные. Работа иллюстрирована 60 таблицами, 34 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Женщины и ишемическая болезнь сердца: эволюция знаний

ИБС среди женщин в дополнение к абсолютному большинству женщин, умерших по причине ИБС, более высокая доля от внезапной сердечной смерти до прибытия в больницу в 52%, что контрастирует с 42% мужчин [315,319]. Данные последних исследований сообщают о значительном снижении внезапной сердечной смерти у мужчин, но при этом показатели остаются без изменения у женщин [325]. Женщины чаще имеют стойкие симптомы, требующие больше госпитализаций по сравнению с мужчинами, в сопровождении большего снижения качества жизни и ограничений выполнять повседневную деятельность[253,20]. Примечательно, что эти неблагоприятные исходы выявляются у всех возрастов, несмотря на меньшую степень тяжести обструктивного атеросклероза и наличия лучшей систолической функцией по сравнению с мужчинами [11]. На сегодня здравоохранение несет высокие затраты на женщин, где структура потребления характеризуется: 1) более частыми диагнозами стенокардии, посещениями офиса врача, и госпитализациями; 2) более высокая смертность от инфаркта миокарда (ИМ) и 3) более высокие показатели госпитализации по поводу сердечной недостаточности ишемической этиологии по сравнению с мужчинами [231,304].

Таким образом, ИБС у женщин представляет собой уникальную и сложную проблему для клиницистов из-за вариативности клиники, снижения трудоспособности, большими потребностями здравоохранения и более неблагоприятными исходами по сравнению с мужчинами, несмотря на менее выраженную распространенность и тяжесть анатомического поражения коронарных артерий (КА).

Факторы ИБС риска у женщин более 80% среднего возраста женщин имеют 1 или более традиционные факторы сердечной

риска [281]. Женщины имеют более высокий (в среднем) уровень холестерина в крови, чем у мужчин после их пятого десятилетия жизни [10] и имеют более выраженное снижение холестерина ЛПВП после наступления менопаузы[1, 26]. Ожирение выявляется у одной трети женщин, в том числе 7%, имеют индекс массы тела (ИМТ) $\geq 40 \text{ кг / м}^2$, с соответствующим повышением смертности[292,241]. Гипертриглицеридемия является более мощным независимым фактором риска для женщин по сравнению с мужчинами [324,256]. Женщины с диабетом имеют значительно более высокую смертность ИБС по сравнению с мужчинами больными сахарным диабетом [141-31], а также повышением в 3,3 раза риска ИБС по сравнению с женщинами без него [216]. ИБС смертность возрастает с увеличением числа традиционных ФР ССЗ, с оценкой 30-летних показателей смертности (на 10000 человеко-лет) от 1,5 до 9,1 для женщин с 0 до ≥ 2 ФР [250]. Совокупность ФР является общим для периода постменопаузы, особенно в комбинации ожирения, гипертонии и дислипидемии[270, 229]; но при этом потенциально связаны с гормонально-опосредованными метаболическими нарушениями.

Новые факторы риска ИБС у женщин Традиционные ФР недооценивают ИБС у женщин[40-45], в то время как маркеры указывают на требуемое повышение обнаружения рисков [166,46,48-49]. Женщины имеют, в среднем, выше, С-реактивный белок (СРБ) по сравнению с мужчинами; гендерная разница становится очевидной во время полового созревания [152]. Что согласуется большей частотой от 2 до 50 раз воспалительных аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит или системная красная волчанка, у женщин по сравнению с мужчинами [252] предполагая важную роль для воспаления ИБС. Действительно, относительный риск будущих событий ИБС возрастает пропорционально с ростом уровня СРБ чувствительности,

действуя синергически с другими ФР для ускорения прогрессирования ИБС у женщин [177,48,52,267]. Использование биомаркеров улучшают оценку риска ИБС у женщин [58,293]. Исследования показали, что нарушение овуляции, на что указывает дефицит эстрогенов и наличие гипоталамо-гипофизарной дисфункции [61] (или нарушений менструального цикла) [192] у женщин в пременопаузе связано с повышенным риском развития коронарного атеросклероза и неблагоприятных событий ССЗ. Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является распространенным в 10-13% женщин и связан с кластеризацией факторов риска, появлением СД 2 типа [63], и побочными фатальными и нефатальными кардиоваскулярными событиями [64]. Кардиометаболический синдром является совокупностью факторов риска, включая, по меньшей мере 3 из следующих: инсулинорезистентность, дислипидемия (повышение уровня триглицеридов, низкий уровень холестерина высокой плотности), гипертония, или абдоминальное ожирение и часто связано с изменениями в эндогенных эстрогенов и андрогенов у женщин [206,192,245]. На сегодня требуется оптимальное использование стратификации новых факторов риска ИБС у женщин.

Оценка риска у женщин, используя традиционные факторы риска, и их стратификацию во Фремингемском исследовании используются оценка 10-летнего риска пациентов кардиоваскулярной смерти или ИМ, чтобы определить соответствующий уровень терапевтического вмешательства для холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и гипертонии [246,84]. Пациенты с высоким риском должны получать наиболее интенсивные терапевтические и образа жизни рекомендации (то есть, вторичные цели профилактики). Тем не менее, > 90% женщин находятся в зоне низкого риска, с очень немногими присвоен статус высокого риска до 70 лет

[41]. На сегодня схемы оценки риска у населения и недооценивают индивидуальный риск пациента, особенно для женщин [271,45]. Недавно был разработан Reynolds risk score секс-специфичный инструмент на большой когорте женщин (n = 24588) и при валидации (n = 8158) [68]. Использование калькулятора Рейнольдса привело реклассификации риска в > 40% промежуточных рисках у женщин [249].

Оценка симптомов и распространенности ишемии у женщин Оценка женщин с симптомами, указывающими на ИБС, затрудняется определение «типичного» приступа стенокардии, полученных при изучении мужского населения, где компоненты физической нагрузки в большей степени отражают мужских моделей болезни[194,233]. Женщины указывают более выраженный болевой синдром, несмотря на низкие уровни обструктивного атеросклероза [11,127, 323]. В мета-анализе 74 сообщений из 13311 женщин и 11511 мужчин, распространенность стенокардии был 11-27% выше у женщин <65 лет, подобные тенденции прослеживались также и в пожилом возрасте ≥ 75 лет [230]. Женщины с типичными или атипичными симптомами боли в груди (нефизической нагрузке или длительный дискомфорт, не дающий отдыхать) подсчитали, вероятность обструктивного атеросклероза существенно меньше, чем у мужчин[191, 93] и среди тех, кому проводится коронарная ангиография, у 50% женщин не выявляется значимый атеросклероз [93,295]. При этом более половины женщин не имеют обструктивной ИБС – но по-прежнему имеют признаки и симптомы ишемии, вновь госпитализируются и подвергаются коронарной ангиографии, при продолжении потребления ресурсов здравоохранения из-за диагностической и терапевтической неопределенности [20,304]. По результатам Women's Health женщины с неспецифической болью в груди имеют в 2 раза более высокий риск для нефатального ИМ [95], в

то время как данные WISE демонстрируют повышение смертности у женщин с болями в груди и необструктивной ИБС [221], подчеркнув, что прогноз у этих женщин неблагоприятный.

Следует обратить внимание, что у женщин с ОКС чаще регистрируются "нормальные" результаты коронароангиографии, где стеноз просвета менее 50%. В 600 лечебных учреждениях США, обследовано 459941 пациентов с ОКС, и были скорректированы шансы для обструктивного атеросклероза и выявлено, что частота у женщин на 50% ниже по сравнению с мужчинами [11]. При этом при анализе показателей ИМ с подъемом с ST сегмента у 10-25% женщин по сравнению с 6-10% мужчин нет обструктивного атеросклероза [165, 132]. Из примерно 1,4 млн. пациентов, выписанных после ОКС каждый год, 600 000 женщин [235]. Среди женщин, 10-25% скорость «нормальной» ангиографии [328] приводит к 60 000-150 000 женщин с ОКС/ИМ, имея необструктивную ИБС. Необходимо дальнейшее изучение, чтобы понять парадокс, при котором женщины имеют меньше обструктивной ИБС и менее серьезные ИМ, но худшие клинические результаты. К увеличению смертности по сравнению с мужчинами был приписан как пожилой возраст, так и сопутствующие заболевания [309,10,248,103], и недоиспользования руководств по отношению к женщинам [154]; еще наибольший разрыв смертности наблюдается у молодых женщин по ряду исследований, демонстрирующих устойчивые половые различия, несмотря на ковариативные регулировки [105-232].

ЭКГ нагрузки у женщин Клиницисты часто полагаются на метод электрокардиографии (ЭКГ), чтобы оценить риск ИБС. ЭКГ имеет более низкую чувствительность и специфичность (≥ 1 мм ST депрессия сегмента $\cong 65\%$) для выявления обструктивного атеросклероза у женщин по сравнению с мужчинами [269], отчасти из-за более низкой обструкции КА (т.е. Байеса теория). Но в нескольких крупных женских

когортах, при значительной физической нагрузке депрессия сегмента ST не отличались между выжившими и не-выжившими [305, 222]; хотя отмечены изменения сегмента ST (≥ 2 мм по горизонтали), происходящие при меньших нагрузках, что подтверждают статус высокого риска для женщин[298]. Женщины, подвергающиеся тестированию на беговой дорожке часто не в состоянии выполнить > 5 метаболических показателя нагрузки (MET) [126], на уровне эквивалентному выполнению рутинных задач своей повседневной деятельности [113], что характеризует подъем риска смерти от ИБС или ИМ примерно ~ 3 - раза [305,298,260].

Ишемическая реактивность у женщин Женщины страдают от различных о сосудистых нарушений, в том числе мигрень, синдром Рейно, и аутоиммунных артериит. Это подтверждается влиянием на протяжении всей жизни различных уровней репродуктивных гормонов, связанных с менструальным циклом, беременностью, послеродовым периодом и менопаузой, вероятно, связанные с сосудистой функцией в норме и патологии [133]. В то время как знания о роли коронарной реактивности исторически ограничивается стенокардией Принцметала, которая характеризуется аномальным проксимальным эпикардальным вазоспазмом коронарной артерии, модулированный дисфункции гладкой мускулатуры [134], то на сегодня становится ясным, что внутри миокарда имеются микрососудистые артерии[135], в регуляции которых опосредовано участвуют эндотелиальные [237] и адренергические пути вегетативной нервной системы [255].

Микрососудистой дисфункция Последние данные подтверждают роль гендерных особенностей развития ишемической дисфункции микрососудов в патофизиологии ИБС. Данные вскрытий жертв по причине внезапной сердечной смерти показывают, что

женщины имеют более высокую частоту эрозии коронарной бляшки и дистальной эмболизации по сравнению с мужчинами [170-15,169,141]. Изменения и спазм артерий сетчатки связаны с сердечно-сосудистых событий у женщин, но не мужчин [166]. Дополнительные гендерные различия важны именно в артериальной реконструкции, что может оказаться причиной для развития микрососудистых дисфункции у женщин. Хотя начало атеросклероза у женщин временно отстает от мужчин, доказательство того, что сочетание меньшего размера артерий и более заметным ремоделированием [49,147,247] может привести к большей роли дисфункции микрососудов при ИБС у женщин по сравнению с мужчинами. Недавно изучали пациентов с обструктивными формами ИБС, перенесших одновременно внутрисосудистый ультразвук и ишемической оценку реактивности, продемонстрировано, что мужчины имеют более тяжелые формы атером и диффузную эпикардальную эндотелиальную дисфункцию, в то время как женщины имеют большие изменения микроциркуляции [224]. Эти факторы могут повлиять на более высокий класс стенокардии, ишемии, в отсутствие обструктивной ИБС у женщин, что поддерживается дисфункцией коронарной микроциркуляции как основного расстройства у женщин по сравнению с мужчинами [113,143].

.Дисфункция эндотелия Функция эндотелия (измеряется централизованно в коронарах или дистально при оценке периферического кровообращения) способствует патофизиологии ИБС у женщин. На периферии эндотелиальную функцию исследуют с помощью пробы на уровне плеча с оценкой поток-опосредованной дилатации артерий, которая нарушается при гиперлипидемии, артериальной гипертензией, у курильщиков и диабетиков [145], и усугубляется после наступления менопаузы [175]. Аномальная реакция дилатации, которая была оценена в большой когорте 2264 женщин в

постменопаузе была связана с 1,3-до 4,4-кратным увеличением риска ИБС ($p < 0,0001$) [147]. На сегодня не известно является ли дисфункция эндотелия предшественником развития гипертонии, маркером субклинического атеросклероза, мерой тяжести обструктивной ИБС, или изменения больше связаны с ремоделированием левого желудочка и диастолической дисфункции [309,197,149].

В коронарном кровообращении, как по эндотелийзависимому эпикардiallyму кровообращению (дисфункция эндотелия), так и по эндотелийнезависимой дисфункции (микрососудистой дисфункции), можно предсказать неблагоприятные события ИБС у пациентов, перенесших диагностическую ангиографию, однососудистую коронарную ангиопластику, или после ОКС/ИМ [150,326]. Эти результаты имеют большое значение, так как восстановление эндотелиальной функции связано с улучшением результатов. В исследовании 400 гипертензивных женщин в постменопаузе, улучшение функции эндотелия было связано с 7,3-кратным снижением событий ИБС по сравнению с женщинами без улучшения функции [303].

Роль реактивности коронарной дисфункции в ишемии у женщин без обструктивной ИБС только недавно была описана. На сегодня важность эндотелиальных и микрососудистых дисфункций недостаточно изучена.

Новые гипотезы ИБС у женщин Мы полагаем, что коронарная микрососудистая дисфункция чаще встречается у женщин, чем у мужчин в связи с совокупностью факторов риска и гормональных изменений, что является причиной наблюдаемых парадоксально частых (атипичных) симптомов, признаков ишемии и неблагоприятных исходов. Симптомы, возникающие в связи с дисфункцией микрососудов, которые приводят к ишемии миокарда, следует назвать *микрососудистая стенокардия*. Она обеспечивает обоснование

того, почему современные подходы для выявления очаговых обструктивных поражений коронарных артерий менее эффективны у женщин с большей распространенности необструктивного атеросклероза. Аномальная коронарная реактивность на условиях имеющейся бляшки, при которой имеется клиническая нестабильность и прогрессивнее заболевание. Именно по этой причине, что выявление необструктивных атеромы может обеспечить большую стратификации риска у женщин. Действующая модель предлагаемой женской патофизиологии ИБС изображена на рис.3. Хотя связь между дисфункцией микрососудов и эпикардальным атеросклерозом до конца не изучен, ведущая гипотеза состоит в том, что это единый процесс болезни, где реакция на повреждение интимы может варьироваться, в зависимости от половых различий ремоделирования и реактивности сосудов.

Прогноз ИБС у женщин В литературе описана более высокая смертность у женщин по сравнению с мужчинами с ОИМ [288,277]. В исследовании тромболизиса при инфаркте миокарда (TIMI)-II, значительно более высокие показатели смертности и повторного инфаркта наблюдались у женщин по сравнению с мужчинами в период 6-недель и 1-го года, даже после поправки на возраст и сопутствующие заболевания [158-144]. Национальный реестр инфаркта миокарда-2 проанализировали данные 384878 пациентов, демонстрирующих, что среди более молодых пациентов, скорректированный смертности для женщин был более чем в два раза, что мужчин [105]. Данные по первичной ангиопластике при инфаркте миокарда демонстрируют, что инфаркта миокарда снижается риск внутричерепного кровотечения в результате сопоставимого выживания по полу; в отличие от пациентов, получавших тромболитическую терапию (ТЛТ), где госпитальная смертность от острого инфаркта

миокарда был в 3,3 раза выше у женщин, чем у мужчин [217]. Хотя снижение абсолютной смертности у больных ИМ, получавших ТЛТ сопоставимы по полу, существует более высокая смертность после реперфузии с фибринолитической терапией у женщин всех возрастов[136].

Прогноз у женщин с обструктивной ИБС У женщин, по данным инвазивной коронарной ангиографии, с обструктивной ИБС шансы на госпитальной смертности от 1,7 до 2,0 раза выше по сравнению с необструктивной ($p = 0,013$) [11]. Госпитальная летальность является самым высоким для ОКС женщин, начиная от 22-38% для тех, кто имеет поражения 1-3 сосудов ($p < 0,0001$). Показатели смертности и наличие более частых осложнений в виде повторного инфаркта повышаются с возрастом, наличием диабета и сопутствующих заболеваний [309,103,113,143,265]. Следует отметить, что имеется повышенный риск внезапной остановки сердца в течение первых недель после ИМ для женщин ($p = 0,08$), что свидетельствует о большей нестабильности в острый период инфаркт миокарда у женщин [156].

Прогноз у женщин с необструктивной ИБС Прогноз для женщин с "нормальными" коронарными артериями, но наличием сопутствующих симптомов ишемии миокарда исторически были интерпретирован как доброкачественный [263,259]. Более поздние данные у пациентов с ОКС и необструктивным атеросклерозом не согласуются с историческими выводами и отмечают повышение риск смерти и инфаркта миокарда в 30 дней наблюдения на 2% [193]. Недавнее исследование показало, что 30% женщин с болью в груди, "нормальной" ангиограммой и эндотелиальной дисфункции развивается обструктивная ИБС в течение 10-летнего наблюдения [164]. Анализ женщин из недавних, крупных рандомизированных исследований показывает, что женщины с небольшим поражением КА имеют худший

прогноз по сравнению с теми, которые имеют нормальные коронарные сосуды (170). Недавно Gulati и коллеги [221] сообщили 5-летние риска ССЗ событий из 16,0% для тех, у кого стеноз 1-49%, 7,9% для тех, кто имеет стеноз, но без симптомов ишемии, и 2,4% у бессимптомных женщин.

Несмотря на эти убедительные выводы, в лечении женщин с нормальными коронарными артериями до сих пор используются седативные препараты, сохраняются повторные госпитализации и коронарографии в ответ на рефрактерные симптомы [165].

Учитывая значительный разрыв в прогнозе ИБС между женщинами и мужчинами, дальнейшие исследования в гендерной патофизиологии необходим. Модель поведенческих факторов риска, которые приносят свой вклад в прогностический риска событий ИБС у женщин с и без обструктивной ИБС.

1.2. Лечение женщин с ИБС

Агрессивные стратегии лечения ОКС у женщин

Для женщин с ОКС, на основе фактических данных существующие клинические рекомендации поддерживает инвазивную стратегию против консервативной для женщин высоких и низких градаций риска [273]. Данные, получены в мета-анализе 8 исследований при ОКС (3075 женщин и 7075 мужчин) по снижению риска с помощью инвазивной по сравнению с консервативной стратегией [322]. Для женщин и мужчин, инвазивная стратегия привела к эквивалентному 19-27% снижению относительного риска с использованием комбинированной конечной точки смерти, ИМ, или повторить ОКС. Были, однако, существенные различия в снижении риска у между биомаркер-положительных и отрицательных женщин. Инвазивная стратегия была связана с 33% снижением риска конечной точки в биомаркер-положительных женщин, в отличие от высокого риска в

биомаркер-отрицательных женщин, разницей, что не видно было у мужчин. Аналогичным образом, хотя женщины и мужчины с ОКС получить положительный эффект от стентов с лекарственным покрытием [174], женщины имеют общий уровень смертности выше, при проведении чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) для ИМ с подъемом сегмента ST и без подъема [274]

Консервативные стратегии ОКС у женщин После фибринолиза, 30-дневная частота смерти или нефатального ИМ была достоверно ниже у женщин по сравнению с мужчинами в группе эноксапарина по сравнению с НФГ [136], предполагая, что половые различия могут благотворно влиять на результаты воздействия на женщин для конкретных методов лечения. Для женщин и мужчин, перенесших ЧКВ, несмотря на высокий риск кровотечения у женщин, клиническая польза гликопротеин IIb / IIIa рецепторов тромбоцитов блокады с абцикимаба для неблагоприятных событий аналогичен [174]. В целом, среди пациентов с ОКС, получавших блокады рецепторов IIb / IIIa (не переживает раннюю коронарную ангиографию), мужчины получили положительный эффект с отношением шансов (ОШ) 0,81 (95% ДИ = 0.75-0.89) по сравнению с женщинами (ОШ = 1,15, 95% ДИ = 1.01-1.30); хотя женщины высокого риска с повышенным тропонином получили хороший результат [155]. Предыдущие исследования документально подтвердили, что у женщин выше риск кровотечения отчасти из-за отсутствия коррекции дозы к размеру тела и функции почек по сравнению с мужчинами [125]. Гендерной разницы в риске кровотечения не наблюдалось, в отличие от дозы с учетом возраста и функции почек [174]. Из большого международного регистра, к женщинам с ОКС, как правило, относятся менее агрессивно, в том числе меньшие дозы гепарина, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), и ингибиторы

гликопротеина IIb / IIIa и более низкие темпы насыщения аспирином, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента и статинами по сравнению мужчин [154]. Необходимо четкое следование клиническим рекомендациям по отношению к терапии после ОКС для снижения смертности у женщин [321].

Медикаментозная терапия ИБС у женщин Как отмечалось выше, одним фактором, способствующим относительно высокий риск ИБС у женщин – это использование меньшей интенсивности указанной медикаментозной терапии (аспирин, бета-блокатор, статин, иАПФ, терапевтическое консультирование образа жизни) [158,183]; несмотря конкретные рекомендации с указанием их пользы [6]. Ассоциация по лечению ССЗ [210] показало, что женщины получили меньше медицинского лечения после ИМ, в том числе на 5% меньше аспирина при выписке; но при этом на 5% больше, чем мужчины, получают ингибитор АПФ, возможно, из-за гипертензии. В последнее время реестр [154] указывает, что эти показатели не изменились, получающих терапию женщин меньше по отношению к аспирину (87,5% против 90,4%), бета-блокаторам (80,5% против 82,7%) и статинам (55,9% против 69,4%) по сравнению с мужчинами.

Лечение женщин с обструктивной ИБС Данные исследования Euro Heart Survey of Stable Angina сообщили, что женщины с ИБС меньше получали коронарную реваскуляризацию (OR = 0,70 [95% ДИ = 0.52-0.94], $p = 0,019$) и реже были часто на гиполипидемической терапии, за 1 - летний период наблюдения (76% против 81%, $p = 0,05$), несмотря на поправки на массив клинических факторов (185). В противоположность этому, CRUSADE реестр [154] показал схожие результаты ЧКВ среди женщин и мужчин после учета тяжести ангиографического атеросклероза (ОШ = 0,97, 95% ДИ = 0.91-1.03). В исследование GRACE женщины с обструктивной ИБС

продемонстрировали меньшее использование аспирина (95% против 96%), бета-блокаторов (87% против 89%) и статинов (75% против 77%) по сравнению с мужчинами [190]. При анализе COURAGE показано, что женщины с ИБС и хронической стабильной стенокардией имеют равную выгоду от интенсивной, долгосрочной медикаментозной терапии и без каких-либо дополнительных преимуществ ЧКВ[35]

Таким образом, имеются указания на неоптимальное лечение женщин с доказанной обструктивной ИБС[162], несмотря на свидетельства, подкрепленные эффективным снижением риска при применении реваскуляризации и / или длительной терапии [148,135,191].

Лечение женщин с ишемией и необструктивной ИБС Большая часть доказательной базы лечения у женщин с необструктивным атеросклерозом была сосредоточена на коррекцию симптомов или сосудистой функции. Многие антиишемические препараты были изучены. Показано, неэффективность антагонистов кальция для улучшения коронарного резерва и неспособность уменьшить симптомы [192]. Бета-блокаторы, однако, очень эффективны для коррекции ангинозного синдрома [275]. На сегодня почти нет контролируемых исследований по изучению воздействия нитратов на состояние здоровья именно у женщин. Статины и ингибиторы АПФ улучшают эндотелиальную функцию[194,261] и могут быть полезными у пациентов с необструктивной ИБС [194, 172]. Благотворное влияние статинов на коронарную микроциркуляцию были зарегистрированы в клинических исследованиях [289]. Комбинации препаратов, в частности статины и ингибиторы АПФ, могут также усиливать эти преимущества[194]. Однако комбинированная терапия, направленная на ослабления ренин-ангиотензиновой системы, не была полностью изучена;

дополнительная работа необходима для определения этапности терапии. Должна сыграть роль и польза от обучения и тренировки больных [201] влияющие на механизмы адренергической модуляции.

Новые методы лечения были оценены у женщин без обструктивной ИБС. Имипрамин улучшает симптомы у пациентов с патологией восприятия сердечной боли и нормальными коронарными ангиограммами; возможно, через механизм висцерального обезболивающего действия. Также продемонстрировали эффекты антихолинергических и альфа блокаторы как во отношении коронарного, так и периферического кровообращения [262]. Шестимесячный прием добавок L-аргинина улучшает функцию эндотелия и снимает симптомы у пациентов с необструктивным атеросклерозом [279]; хотя испытания после ИМ показали неблагоприятное воздействие L-аргинина и подвергли сомнению его безопасность[201]. Заместительная гормональная терапия может улучшить эмоциональное благополучие у женщин в постменопаузе со стенокардией, но при этом даже при "нормальных" ангиограммах еще доказательств преимуществ применения у этих пациентов [124].

Нет рандомизированных испытаний, сравнивающих терапии для снижения риска и эффективности затрат у женщин со стенокардией / ишемией и "нормальными" коронарными артериями. При дальнейших исследованиях ИБС нужно будет конкретно охарактеризовать как пациентов с патофизиологическим механизмом заболевания, в связи с наличием или отсутствием ишемической микрососудистой дисфункции, с тем чтобы разработать оптимальные клинические методы, направленных на управление риска ИБС и состояния здоровья женщин.

1.3. Основные принципы первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин Наиболее частой причиной смерти у женщин в менопаузе связано с осложнениями от

ССЗ и наиболее тяжелым - внезапная смерть. В исследовании Framingham Heart Study [207,313], было установлено, что 2/3 женщин, умерших внезапно были ранее бессимптомны. Неудивительно, что эти обстоятельства приводят медицинское общество к мысли более интенсивной первичной и вторичной профилактики у женщин [313]. Тем не менее, многие врачи считают, что профилактика у женщин может быть отложена, потому что у них клинические проявления ССЗ появляются на 10 лет позже, чем мужчины. Вопросы возникли по итогам Women's Health Initiative study [333-334], а также Heart Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) [334]. Оба исследования неожиданно сообщили о наличии связи между заместительной гормональной терапией (ЗГТ) и увеличение событий ССЗ [335,203]. Это потребовало критического обсуждения и выработки новой стратегии, основанной на документально подтвержденных данных для предотвращения ССЗ у женщин. Более того, все имеющиеся данные, в том числе для мужчин, должны быть вовлечены в модификацию клинических рекомендаций для женщин. Следует обратить внимание, что многие исследователи не разделяют пациентов по гендерному признаку, участвующих в клинических испытаниях. На основе научного сотрудничества между различными специальностями, были сформированы принципы для предотвращения ССЗ у взрослых женщин с широким кругом СС риска. Кроме того, после 20 лет применения наиболее сложных методов для диагностики ССЗ, мы стали чаще выявлять болезнь на ранней стадии, при этом классификация профилактики на первичную и вторичную стала менее важна. На сегодня мы придаем значение именно классификации СС риска и идентификации группы высокого риска. Клинические рекомендации не представляют обязательные правила, но направлены на повышение врачебных знаний серьезной проблемы, с которой сталкивается каждая женщина с возрастом. Ниже,

буду проанализированы основные клинические рекомендации, которые были зарегистрированы в последние 2 десятилетия различными научными сообществами по профилактике сердечно-сосудистыми заболеваниями у женщин.

American Heart Association Scientific Statement ‘Cardiovascular Disease in Women’ В 1997 году Американская Ассоциация Сердца (АНА) опубликовал «Сердечно-сосудистые заболевания у женщин» [313]. Где определили роль основных факторов риска (ФР) ССЗ, таких как курение, артериальная гипертензия (АГ), в том числе изолированная систолическая АГ, дислипидемия, сахарный диабет (СД), ожирение, малоподвижный образ жизни и неправильное питание [313]. При этом курение считается первым обратимым ФР и отвечает за > 50% инфаркты миокарда (ИМ) в женщин среднего возраста [123]. Кроме того, было подчеркнуто, что ФР, которые проявляются у женщин имеют разную частоту и их снижение менее интенсивное, чем у мужчин. Например, скорость отказа или уменьшение интенсивности курения ниже у женщин, чем у мужчин. Ожирение увеличивается чаще у пожилых женщин, чем у престарелых мужчин. Кроме того, более 52 % женщин старше 45 лет имеется повышенное артериальное давление (АД), и более 40% в возрасте старше 55 лет имеют повышенные уровни холестерина в крови [313]. Однако, первичная профилактика направлена на смену образа жизни, такие как отказ от курения, регулярная физическая активность, поддержание нормальной массы тела и потребление диеты, содержащей низкие уровни насыщенных жирных кислот и потребление достаточного количества фруктов и овощей, а при этом фармакотерапия была рекомендована только для группы высокого риска пациентов. Что касается вторичной профилактики после ИМ, врачи должны обращаться к клиническим рекомендациям, опубликованные в 1995 и 1996 годах,

для ведения пациентов с острым ИМ [203,202] . Согласно этим рекомендациям обязательны: β -блокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), (когда фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) < 40%), аспирин и гиполипидемические препараты. Блокаторы кальциевых каналов, антиаритмические препараты, или препараты магния, не были рекомендованы в качестве рутинной терапии во время возникновения ИМ или в более поздний период.

Что касается вторичной профилактики после перенесенного инсульта, рекомендовали только аспирин. Кроме того, выбор ЗГТ в период постменопаузы у женщин был рекомендован на индивидуальной основе.

АНА/ACC Scientific Statement: Consensus Panel Statement

Первые директивы, касающиеся профилактики заболевания сердца у женщин были опубликованы в 1999 году Американская Ассоциация Сердца (АНА) / Американский Колледж Кардиологии (ACC) получили научное утверждение: консенсус [56-343] . До тех пор, медицинское сообщество не уделяло большое внимание ФР ССЗ у женщин. В исследовании HERS [334], только 10% участвующие женщины представлены желаемый уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНПН), в соответствии с клиническими рекомендациями National Cholesterol Education Program (NCEP) [202,103]. Кроме того, женщины имели меньше возможностей для участия в реабилитационной программе, после ИМ, что приводит к менее интенсивной терапии. Тем не менее, в 1995 и 1997 годах, рекомендации для первичной и вторичной профилактики ишемической болезни сердца (ИБС), которая может быть применяется и для женщин, были опубликованы (см. выше). Существует исключительный аспект женских ФР ССЗ. Это преимущество женщин не было упомянуто прежде в любых других рекомендациях. Беременность и период жизни

до беременности представляют наиболее благоприятные период жизни женщины при рассмотрении ФР и образа жизни, с тем чтобы ограничить будущие ССЗ. Прекращение курения среди беременных женщин должно рекомендоваться и после родов. Предотвращение избыточного увеличения веса тела во время беременности может снизить риск возникновения будущих событий ССЗ. Предупреждение женщины об увеличении ССЗ с возрастом. В этих рекомендациях впервые поднимается вопрос ЗГТ в перименопаузе и постменопаузе для профилактики ССЗ, остеопороза и деменции. Но при этом врачи должны рассматривать потенциальные благоприятные последствия ЗГТ и осложнения, лежащие в основе этих препаратов, в том числе: рак молочной железы, рак матки, тромбоэмболические эпизоды и болезни желчного пузыря. Кроме того, рекомендации подчеркнули, что регулирование ФР таких как сахарный диабет и другие (аномальные липидный профиль и /или АГ), играют существенную роль в снижении сердечно-сосудистых событий. Например, низкий уровень в плазме липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) у женщин в возрасте > 65 лет считается более важным для прогнозирования сердечно-сосудистыми заболеваниями, чем у мужчин в том же возрасте [109]. При этом директивы из NCEP (АТР II, 1994) [113] подчеркнул настоятельную необходимость для более агрессивного управления низким уровнем ЛПВП и повышенным уровнем триглицеридов (ТГ) у женщин. Там же была представлена ЗГТ в постменопаузе для регулирования повышенного уровня ХС ЛПНП [113]. Было введено положение, что если уровень ХС ЛПНП остается повышенным, то требуется назначение гиполипидемических препаратов, и, в частности статинов (ингибиторов ГМГ-КоА- редуктазы). В настоящее время, эта рекомендация была изменена и назначение статинов женщинам в

постменопаузе представляет собой выбор первой линии с целью достижения таких же благоприятных результатов как у мужчин.

Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women В 2004 году были опубликованы рекомендации (Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women) [307,308]. Большие усилия были сделаны для того, чтобы создать основы, базирующиеся на фактических данных. В этих руководствах женщины были классифицированы по группам, в зависимости от уровня риска (высокий, средний, низкий и благоприятный). При этом высокий риск (Framingham глобальный риск (10-летний СС риска)>20%) у женщин, которым был поставлен диагноз ИБС, инсульт, заболевания периферических артерий, аневризма брюшной аорты, СД или хроническая почечная недостаточность. К умеренной группе риска (Framingham глобальный риск 10-20%) были отнесены женщины с субклиническим атеросклерозом (кальцификация коронарных артерий), метаболический синдром, или несколько ФР или один значительно повышенный ФР, или отягощенная наследственность по ССЗ (младше 55 лет у мужчин и младше 65 лет у женщин). К группе низкого риска (Framingham глобальной риск менее 10%) отнесли женщин, которые имеют только один ФР, в как женщины с без ФР ССЗ и ведущие здоровым образом жизни должны быть отнесены как благоприятной группе риска (Framingham глобальный риск менее 10%). Кроме того, следует отметить, что Экспертный комитет впервые включил классификацию в клинические рекомендации, в зависимости от доказательной базы. Были представлены доказательства, в соответствии с типом исследования и его первичными конечными точками (смерть, ИМ, инсульт, процедуры реваскуляризации (ангиопластика или аортокоронарное шунтирование, сердечная недостаточность или некоторые комбинации) [307,308]. Диета рекомендуется экспертами для

обеспечения здорового питания. Комитет пришел к выводу, что потребление рыбы коррелирует со снижением риска для ССЗ. Тем не менее, женщины репродуктивного возраста, и особенно беременные женщины, должны избегать потребление рыбы, таких как акулы, рыба-меч, скумбрию, и, наконец, белая треска, потому что эти рыбы содержат большое количество ртути, и может повлиять на нормальное развитие нервной системы плода. Беременным женщинам разрешается употреблять рыбу, такую как лосось и камбала. Для управления классических ФР, эксперты сослались на принципами научных ассоциаций, соответственно National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III [346], the Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure [102], а также American Diabetes Association [130]. Что касается лечения высокого АД, у больных гипертонической болезнью, женщин и мужчин, снижение АД приводит к существенному снижению сердечно-сосудистых событий. Лечение тиазидными диуретиками рекомендуется в качестве терапии первой линии, в то время как β -блокаторы не назначают, при антигипертензивная терапии у больных без осложнений [102]. Эксперты также установили приоритет в профилактике сердечно-сосудистыми заболеваниями у женщин, в зависимости от группы риска. В группе высокого риска (риск <20%), следующие были предложены в качестве рекомендаций класса I: отказ от курения, физическая активность или сердечной реабилитации, диетическое лечение, сохранение или снижение массы тела в случае необходимости, контроль артериального давления, контроль липидного или терапия статинами, аспирин, β – блокаторов, ингибиторы ингибитор АПФ (АТ1, когда ингибиторы АПФ противопоказаны) и контроля гликемии. Также рекомендуется оценка или лечение депрессии и назначение Ω - 3 жирных кислот и фолиевой кислоты в качестве класса

IIa и класс IIb, соответственно. Класс I рекомендаций подсказывает, что умеренная группа риск женщин (риск 10-20%) должны бросить курить, должны быть знакомы с физической активностью или кардиальной реабилитации, и поддерживать массы тела или уменьшить ее в случае необходимости. Кроме того, в той же группе следует поощрять диету и лечение каждого ФР, в то время как в соответствии с классом IIa, этим женщинам рекомендуется принимать аспирин. Кроме того, в группе низкого риска (риск <10%) важен отказ от курения, физическая активность, диетическое питание, поддержание или уменьшение массы тела и надлежащее регулирование каждого ФР ССЗ, что оценивается как рекомендации класс I. Наконец, что касается профилактики инсульта у женщин с фибрилляцией предсердий, в высокой или умеренной группе риска было рекомендовано получать лечение кумарином, в то время как в низкой группе риска (<1%) или женщин с противопоказаниями для назначения препарата должно быть назначено лечение с аспирином в соответствии с классом I рекомендаций.

Recommendations from the U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) В 2005 году в США были опубликованы рекомендации Preventive Services Task Force (USPSTF), [100]. Они были разделены по одному из пяти классов в зависимости от уровня доказательств. Если USPSTF настойчиво рекомендует врачам и нашло достаточно доказательства, имея определенные преимущества, то это вновь классифицируется, как класс A. Когда USPSTF рекомендует врачам, чтобы обеспечить рекомендации для пациентов, имеющих право и нашло достаточно доказательства, доказывая, что выгоды превышают осложнения, рекомендация относится к категории класса B. Класс C рекомендация означает, что USPSTF имеет доказательства, подтверждающих, что выгода только уравнивает осложнения и не делает рекомендации за или против осуществления. В то время, когда

USPSTF рекомендует не использовать и имеет достаточно доказательств, подтверждающих, неэффективность и при этом осложнения превышают выгоду, рекомендация должна быть охарактеризована, как класс D. Наконец, рекомендация класса E показывает, что USPSTF не рекомендует реализацию данный метод, потому что нет никаких доказательств, в отношении либо выгоды или осложнения. В этих принципах основные моменты рассматривают назначение ЗГТ у женщин в постменопаузе [100]. USPSTF пришли к выводу, что введение комбинации из эстрогенов и прогестерона для лечения хронических заболеваний в постменопаузе женщины не должны использоваться в повседневной практике, как и было заявлено Evidence-Based Guidelines for Cardio vascular Disease Prevention in Women. Назначение ЗГТ была классифицирована как класс D. USPSTF нашло достаточно доказательств, подтверждающих что ЗГТ не была эффективной , и потенциал осложнения превышает возможные преимущества. Сочетание эстрогенов с прогестагенами благотворно влияет на снижение переломов [108] и рака кишечника [213,357], но не имеет никакого эффекта, или даже увеличивается ССЗ, тромбоэмболии [357-358] и событий желчекаменной болезни [333,100] , повышает риск возникновения рака молочной железы [107, 114], инсульты [101] и слабоумие [405], и, наконец, снижает когнитивные функции [121]. USPSTF сообщил, что постменопаузе женщины имеют ИБС (46%) , инсульт (20%) , переломов бедра (15%) , рак молочной железы (10%) , рак матки (2,6%) [100] .

Cardiovascular Diseases in Women: a Statement from the Policy Conference of the European Society of Cardiology По требованию Европейского общества кардиологов в 2006 году инициирована обширная программа «Женщина и сердце», с целью координации исследований и дальнейшего образования для профилактики ССЗ у

женщин и, в частности ИБС и инсультов [122]. Первый этап этой программы заключался в организации регулярных конференций для обсуждения различных вопросов. Многие вопросы были рассмотрены, и некоторые из них будут проанализированы ниже. В 2004 году Всемирная организация здравоохранения опубликовала, что в Европе, ССЗ являются ответственными за 43 % смертей среди мужчин и 55% у женщин [122]. ИБС является ответственным за 21% смертей у мужчин и для 23 % у женщин, в то время как инсульт приходится 11 % смертей у мужчин и 18% у женщин. Тем не менее, у женщин недооценили этот риск [307] и до сих пор считается, что рак молочной железы вызывает больше смертей. Еще одна тема, обсуждалась на этой конференции, которая относится к теме гендерных отличий в кардиоваскулярной терапии. Например, назначение аспирина у женщин снижает смертность от инсульта, и все же не влияет на смертность от ИМ (в отличие от того, что происходит у мужчин) [115] . Во время этой конференции были утверждены шкалы оценки вероятности смерти в ближайшие 10 лет (SCORE charts). Кроме того, ЗГТ в постменопаузе женщины (не рекомендуется для профилактики ССЗ). Обсуждалась разница, которая существует в отношении ИБС между двумя полами, риск и терапия инсульта у женщин с фибрилляцией предсердий, и наконец соотношение затрат и выгод лечения и профилактики [115].

Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women (Updated) В 2007 году, были опубликованы обновленные клинические руководства для профилактики заболеваний ССЗ у женщин (таб. 1.5,1.6) [122, 115]. Ниже, будут проанализированы только различия между предыдущими рекомендациями. Классификация женщин, в зависимости от риска уровень, был частично изменен по сравнению с прошлым руководством. Женщины с документально ИБС, инсультом, болезнями периферических артерий,

аневризмой брюшной аорты, терминальной стадией заболевания почек, СД или Framingham 10-летний глобальный риск > 20% классифицируются как группа высокого риска. Кроме того, женщины с одним или более чем одним основным ФР ССЗ, такими как курение, нездоровое питание, физическая инертность, ожирение и, в частности центральный ожирение, артериальная гипертензия, метаболический синдром, дислипидемии и семейный анамнез по ССЗ классифицируются в умеренной группе риска. Женщины, которые имеют снижение толерантности к физической нагрузке и /или ненормальной ЧСС после стресс тестов или свидетельство субклинического ССЗ принадлежат умеренной группе риска. Наконец, женщины, которые имеют здоровый образ жизни, не имеют ФР или Framingham 10-летний глобальный риск > 20% должны быть классифицированы в благоприятной группе риска. Внимание было уделено общему риску продолжительности жизни, а не только на ближайшие 10 лет, который определяется по алгоритму Framingham. Следует сделать заключение, что ССЗ, несмотря на значительные вмешательства, которые были сделаны благодаря первичной и вторичной профилактике, по-прежнему основной причиной смерти у мужчин и женщин [112]. В частности, в отношении женщины, смертность от ССЗ, в каждой возрастной группе, более распространена и даже выше, чем рак молочной железы [373]. Кроме того, у женщин, когда ССЗ выявлено, прогноз более угрожающий по сравнению с мужчинами. В клинических руководствах American Heart Association (AHA Scientific Statement, Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women) [307] отмечается, что в Соединенных Штатах, более половины женщин умирали от ССЗ каждый год. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) сообщила, что женское число случаев смерти от инфаркта миокарда или инсульта имело

линейную зависимость с возрастом. Распространенность ИМ у женщин с нормальным уровнем эстрогенов является очень низким (1% до 7% на 100 000) и в 3-5 раз ниже, чем у мужчин. Некоторые исследования, предложили генетическую предрасположенность [117]. Тем не менее, это отношение исчезает у пожилых женщин. Основным фактором, определяющим различия женщин от мужчины, являются эстрогены. Они оказывают различные действия на органы человеческого тела, и в частности на женском теле [266,301]. Их уровни изменяются в течение времени жизни женщины и влияют на многие органы. Результаты клинических испытаний, о которых сообщили многие исследователи, в отношении гормонального статуса женщин и возникновения сердечно-сосудистых событий привели к выводам, что эстрогены оказывают защитный эффект при атерогенезе, на формирование атеросклеротической бляшки и следовательно на клинические проявления атеросклероза, а именно ИБС.

Таблица 1.1

Клинические рекомендации для женщин по медикаментозной терапии

Представление	Уровень, класс
Аспирин - высокий риск	
Назначение аспирина (75-365 мг), если нет противопоказаний	I, A
Когда есть непереносимость аспирина у женщин с высоким риском, клопидогрель	I, B
Аспирин - другие риски или у здоровых женщин	IIb , B
У женщин в возрасте ≥ 65 лет, аспирин (81 или 100 мг через день) , при условии наличия	

адекватного контроля артериального давления, и так долго, как благоприятный эффект по предотвращению ИМ или инсульта превышает потенциал кровоизлияния из желудочно-кишечного тракта и мозговых артерий	
β –блокаторы β -блокаторы следует пожизненно назначать у всех женщин ИМ и наличием миокардиальной дисфункции, с или без симптомов сердечной недостаточности , если нет противопоказаний	I,A
Ингибиторы АПФ /АТ1 Ингибиторы АПФ следует назначать, если нет противопоказаний, у женщин с ИМ и клиническими проявлениями сердечной недостаточности, или с фракцией выброса $\leq 40\%$, или с сахарным диабетом У женщин с ИМ и клиническими проявлениями сердечной недостаточности, или с фракцией выброса $\leq 40\%$, или с сахарным диабетом, при непереносимости	I, A I, B

ингибиторов АПФ, назначать антагонисты рецепторов АТ1	
Антагонисты альдостерона Эти препараты должны быть введены после инфаркта миокарда , при условии, что нет тяжелой почечной недостаточностью , или гиперкалиемии, и если ингибиторы АПФ, β -блокаторы , фракция выброса $\leq 40\%$, и имеются симптомы сердечной недостаточности	I, B

Таблица 1.2

Клинические рекомендации для женщин, класс III для профилактики
ССЗ и ИМ [111,120]

Представление	Уровень, класс
<i>Лечение климакса</i> ЗГТ для селективного контроля с эстрогеновыми рецепторами (SERMs) не должно осуществляться для первичной или вторичная профилактика ССЗ	III, A
Антиоксидантные добавки Антиоксидантные витаминные добавки (витамин Е , С, β -каротин) не следует назначать для	III, A

первичной или вторичная профилактика ССЗ	
Фолиевая кислота Фолиевая кислота, с или без добавок витаминов В6 или В12 , не следует назначать для первичной или вторичная профилактика ССЗ	III, А
Аспирин для профилактики ИМ у женщин в возрасте < 65 лет Ежедневное введение аспирина у женщин в возрасте < 65 лет не следует рекомендовать для профилактики инфаркта миокарда	III , В

Эти принципы практичны и полезны как для первичной, так и вторичной профилактики ССЗ у женщин всех возрастов (таб. 1.1). Исследования сообщили, что ЗГТ было эффективным для большинства симптомов и заболеваний (в частности, ССЗ и остеопороза) в период менопаузы у женщин, и использование было рекомендовано. Тем не менее, недостатки ЗГТ проявились из двух крупных рандомизированных контролируемых испытаний , HERS [334] и WHI [333] , что не обнаружили никаких преимуществ для предотвращения ССЗ. В частности, WHI исследование показало увеличение заболеваемости раком молочной железы и сердечно-сосудистых событий у здоровых женщины. Позже Million Women Study [149] показало, увеличение заболеваемости раком молочной железы, связано с ЗГТ. Публикация этих данных привела к различным интерпретациям, среди

исследователей (в основном гинекологи и онкологи) и вообще практического назначения ЗГТ. В настоящее время использование ЗГТ ограничено используется у женщин в начале менопаузы, кто страдает от труднокупируемых симптомов. Следует использовать короткий период времени и при низких эффективных дозах. Тем не менее, в Kronos Early Estrogen Prevention Study и Early versus Late Intervention Trial with Estradiol изучались действия эстрогена [149], где сравнивается раннее и позднее назначение эстрадиола от начала менопаузы (ELITE) [301]. До тех пор, ЗГТ был оценен в качестве рекомендации класс III для профилактики сердечно-сосудистыми заболеваниями у женщин. Требуется дополнительные исследования для анализа долгосрочного преимущества и побочных эффектов. Тем не менее, существует несколько новых убеждений, например, что, начиная ЗГТ около менопаузы, побочные эффекты могут быть уменьшены (большинство исследований оценки эффекты ЗГТ включают женщин примерно через 10 лет после наступления менопаузы). Следует обратить внимание на Women's Health in the Lund Area Study (3 600 женщин в постменопаузе без ЗГТ и 2 816 в постменопаузе принимали гормоны или кто находились с ЗГТ в прошлом) [119]. При этом женщины, которые получали ЗГТ, было меньше ФР ССЗ и они вели более здоровый образ жизни. Кроме того, трансдермальные вагинальные препараты могут снизить побочные эффекты (заболевания груди, матки и кишечника, а также легочную эмболию) [110]. Возможно, очень низкие дозы гормонов могут быть более необходимы, особенно у пожилых женщин [284]. До тех пор, вопрос назначения ЗГТ должен решаться врачом отдельно для каждой женщины на основании симптомов, состояние здоровья, личных убеждений и ожиданий. На сегодня индивидуальный подбор терапии и профилактики является очень важным.

Резюме: учитывая относительно низкую распространенность обструктивной ИБС, но при этом высокую распространенностью ишемии, тяжесть симптомов и смертности по отношению к мужчинам, мы предлагаем использование термина ишемической болезни сердца как более подходящим для женщин с симптомами вместо термина коронарной болезни сердца или атеросклеротической болезни сосудов.

Как традиционные факторы риска способствовать ускорению наступления событий ИБС у женщин, так и новые маркеры риска, в том числе воспалительные маркеры и половые гормоны, обеспечивающие уникальное значение для выявления женщин групп повышенного риска. Более поздние конкретные оценки глобального риска для женщин, например, оценка риска Рейнольдса и маркеров субклинического атеросклероза улучшают обнаружение патологий. Регулярное доступное диагностическое тестирование может быть использовано для точной стратификации женщин, однако идентификация скомпрометированных функциональных возможностей и доказательств ишемии в качестве маркеров неблагоприятного прогноза являются особенно важными. Учитывая частоту парадоксальной стенокардии и ишемии у женщин, при необструктивной ИБС, сегодняшние данные поддерживают использование термина *стенокардии микрососудов* в связи с наступлением дисфункции мелких сосудов патофизиологии ИБС у женщин; модели, связывающие эти выводы с симптомами ишемии и наступлением неблагоприятными исходов должны быть подтверждены. Для ОКС, новые принципы гендерных особенностей показывают, что консервативное лечение показано для биомаркер-отрицательных женщин однако, интервенционные стратегии одинаково эффективны в биомаркер-положительных женщин и мужчин. Тем не менее, исследования показали нерациональное использование научно обоснованных

руководств терапии у женщин с ИБС по сравнению с мужчинами. Антиангинальные и антиатеросклеротические стратегии являются эффективными для управления ишемией в женщин с клиническими симптомами и необструктивной ИБС. Но при этом редко используются и должны быть оценены в крупных рандомизированных исследованиях. Развитие знаний о половых различий в ИБС, и будущие исследования должны определить адаптированные диагностические и терапевтические стратегии для оптимизации терапии и наблюдения для женщин и мужчин [150].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

2.1 Материал исследования.

Настоящее исследование проводилось в соответствии с планом НИР ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России.

Работа была выполнена в два этапа, рис. «Дизайн исследования», часть 1 и часть 2 (рисунки 2.1, 2.2).

Первый этап: проведение популяционного кросс-секционного эпидемиологического исследования и получения реальной информации о динамике и распространенности факторов риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний за пятилетний период в 2007 и в 2011 годах среди работающего населения. Использовались материалы профилактических осмотров лиц, работающих на предприятиях Пермского края. Репрезентативность данных была рассчитана с помощью калькулятора, учитывая, что население Пермского края в 2013 году составило 2 626 800 жителей, доверительный интервал (погрешность) 5%, доверительная вероятность 95%, требуемая выборка по всему населению 665 человек. Экономически активное население по итогам I полугодия 2013 года составило 1436,2 тыс. человек, из которого занято в экономике – 1299,1 тыс. человек (47,9% всего населения края). По данным Росстата в 2013 году Пермь заняла 6-е место в рейтинге 250 крупнейших промышленных центров России [Рейтинг 250 крупнейших промышленных центров России <http://urbanica.spb.ru>].

Выборки были составлены из списков работников в возрасте 18-64 лет. В 2007 и 2011 году осмотрены 4708 работников предприятий, из них мужчин 2880 чел. Средний возраст $42,27 \pm 10,8$ лет, у мужчин $41,71 \pm 11,4$, женщины $43,32 \pm 9,51$ лет. Состав в соответствии в возрастном представлен в таб. 2.1. В рамках профилактических осмотров изучались работники предприятий Пермского края с оценкой у них основных

модифицируемых ФР ССЗ: уровень АД, индекс массы тела, общий холестерин, статус курения, а также дополнительно оценили уровень тиреотропного гормона. Затем прицельно под наблюдение попали работники социальной службы Пермского края по согласованию с работодателем, а именно Министерством социального развития Пермского края.

Во втором этапе работы представлены результаты обследования и наблюдения 324 женщин, имеющих менструальный цикл и находящихся в постменопаузе, страдающих ишемической болезнью сердца и без ишемической патологии.

Таблица 2.1

Состав трудоспособного населения по возрастам

Возраст	Мужчины	Женщины	Всего
18-24	134 чел.	45 чел.	179 чел.
25-34	511 чел.	239 чел.	750 чел.
35-44	671 чел.	560 чел.	1231 чел.
45-54	1092 чел.	771 чел.	1863 чел.
55-64	472 чел.	213 чел.	685 чел.
18-64	2880 чел.	1828 чел.	4708 чел.

Обследования проведены на базе ООО «Клиника женского здоровья» (далее Клиника), работающей в рамках муниципального заказа Пермского края с 2008 года. Клиника имеет 11 лицензированных видов помощи, лицензия ЛО-59-01-002202 от 08 ноября 2013 года. На сегодня государственно-частное партнерство понимают как привлечение частных медицинских компаний для осуществления государственного заказа в здравоохранении. Государственно-частное партнерство – это объединение средств, усилий

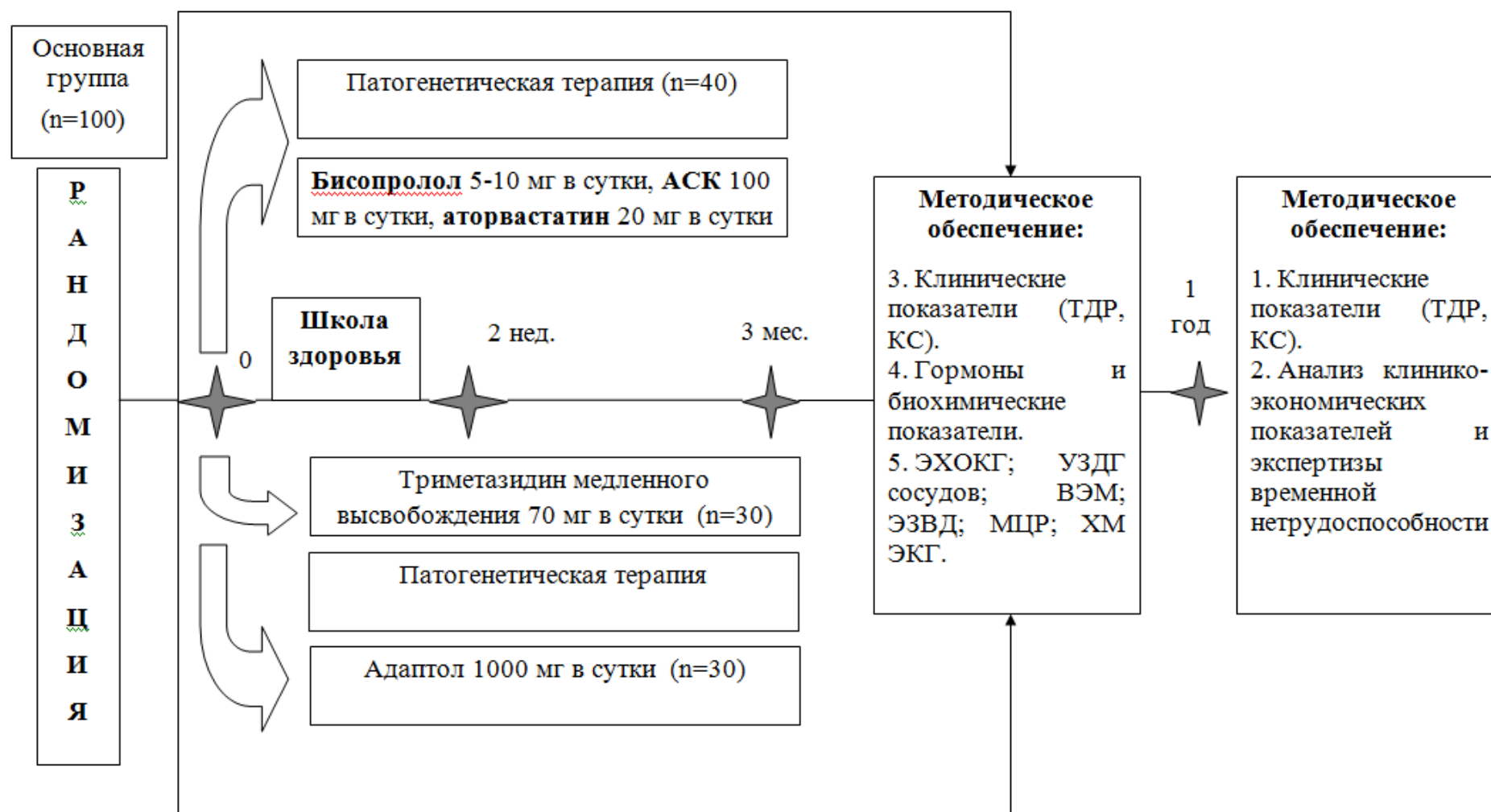
государственных организаций, таких как территориальный фонд обязательного медицинского страхования Пермского края (ТФОМС ПК) и частного предприятия (ООО «Клиника женского здоровья») для достижения социально значимых целей на взаимовыгодной основе.

Для общения с пациентками и их мониторинга были созданы электронные ресурсы, куда принимались вопросы по состоянию, дальнейшей тактике и приеме лекарственных препаратов: 1. электронная почта: info@cliniclady.ru; 2. Логин Skype natalyakoryagina; 3. группа Вконтакте <http://vk.com/cliniclady>, где администратором, является исполнитель **кардиолог Корягина Наталья**; 4. на сайте ООО «Клиника женского здоровья» <http://cliniclady.ru/> представлена полная информация о модифицированной Школе здоровья для работающих женщин с ИБС.

Рис.2.1 Дизайн исследования, часть 1



Рис.2.2 Дизайн исследования, часть 2



В исследование включались женщины от 38 до 64 лет (средний возраст $49,48 \pm 6,40$ лет) на уровне амбулаторной службы. Были выделены 4 группы: 1 группа (n=89) – женщины с ИБС и сохраненным менструальным циклом (МЦ), 2 группа (n=148) – женщины с ИБС в постменопаузе, 3 группа (n=33) - женщины с сохраненным МЦ без ИБС, 4 группа (n=54) – женщины без ишемической патологии, находящиеся в постменопаузе.

Набор пациентов проходил на приеме врача-кардиолога, на базе ООО «Клиника женского здоровья» согласно **критериям включения:**

1. Диагноз ИБС, стабильная стенокардия напряжения 1-2 ФК по Классификации Канадского сердечно-сосудистого общества в соответствии с национальными рекомендациями по диагностике и лечению стабильной стенокардии, 2008 года.
2. Диагноз артериальной гипертензии выставляли в соответствии с национальными рекомендациями ВНОК 2010 года.
3. Согласие пациента участвовать в исследовании (письменное согласие по обработке персональных данных респондента (согласно Федеральному закону №152 «О персональных данных») и информированное согласие на медицинское вмешательство (согласно Приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 апреля 2012 г. N 390н "Об утверждении Перечня определенных видов медицинских вмешательств, на которые граждане дают информированное добровольное согласие при выборе врача и медицинской организации для получения первичной медико-санитарной помощи).
4. Возраст до 65 лет.

Критерии исключения:

1. острый коронарный синдром (острый ИМ, нестабильная стенокардия), операции АКШ, ЧКВ, ТЭЛА, ОНМК, перенесенные в течение менее 1 года до включения в исследование.
2. Жизнеугрожающие аритмии.
3. Алкогольная, наркотическая и лекарственная зависимость.
4. Беременность и кормление грудью;
5. Ревматические пороки сердца;
6. Болезни сердца воспалительной этиологии (миокардит, перикардит, эндокардит);
7. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей;
8. СПИД и другие инфекционные заболевания;
9. Хронические заболевания печени и почек;
10. Онкологические заболевания;
11. Прием триметазидина за 3 месяца до начала исследования;
12. Больные с недостаточностью кровообращения более II ф. к. NYHA;
13. Лица с постоянным эктопическим (несинусным) ритмом сердца, нарушениями внутрижелудочковой проводимости, плохой дифференциацией зубца Т.
14. Глаукома;
15. Бронхиальная обструкция (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма).
16. Сахарный диабет.
17. Отказ пациента от участия в исследовании.

Диагноз ИБС, стенокардия напряжения считался верифицированным при наличии у больных типичных приступов стенокардии напряжения, а также одного из двух критериев: 1) положительный результат неинвазивного (суточное мониторирование

электрокардиограммы (СМ ЭКГ), велоэргометрия (ВЭМ)) и/или инвазивного (коронарография) исследования; 2) перенесенный ИМ, операции АКШ, ЧКВ в анамнезе.

При уточнении клинической формы стенокардии руководствовались клинической классификацией Комитета экспертов ВОЗ, 1979г.

Для решения поставленных задач, обследовано 237 женщин, находящихся в пре- и постменопаузе с диагнозом ИБС.

Группу сравнения составили 87 женщины сопоставимые по возрасту, не имеющие коронарной болезни сердца.

Работники умственного труда составили среди обследованных 246 человек (76%), физического труда 45 человек (14%) и смешанного труда 33 человека (10%).

Клиническое исследование больных включало анализ анамнестических данных, где отмечалось начало климактерических проявлений, полный гинекологический анамнез и их возможная связь с появлением метаболических расстройств, оценивалась временная связь между возникновением симптомов ИБС и наступлением менопаузы.

Все женщины были осмотрены акушером-гинекологом. Женщинам с ИБС проводилось УЗИ обследование органов малого таза и молочных желез, на выявление гиперпластических изменений в эндометрии или очаговых образований в молочных железах. У всех отмечалась сохранность или отсутствие менструальной функции.

Для определения степени тяжести климактерического синдрома (КС), использовался модифицированный менопаузальный индекс (ММИ) по шкалам нейровегетативных, эндокринно-метаболических и психоэмоциональных нарушений [166] (табл.2.2, 2.3).

Таблица 2.2

Показатели модифицируемого менопаузального индекса

Симптомы, баллы	1	2	3
Нейровегетативные			
Повышенное АД, мм Hg	150/90	160/100	160/100
Пониженное АД, мм Hg	100/70	100/70	90/60
Головные боли	редко	часто	постоянно
Вестибулопатии	+	++	+++
Сердцебиения в покое	1-2	1-2	1-2
Непереносимость высокой Т	+	++	+++
Судороги/онемение	изредка	ночью	всегда
Гусиная кожа	белый	красный	красный
Дермографизм	умеренная	кератоз	короста
Сухость кожи	+	++	+++
Потливость	лица, слабая	век	постоянно
Отечность	ринит	крапивница	о. Квинке
Аллергические реакции	+	++	+++
Экзофтальм, блеск глаз	+	++	+++
Повышенная возбудимость	утром	вечером	постоянно
Сонливость	при засыпании	прерывисто	бессоница
Нарушения сна	< 10	10-20	> 20
Приливы жара/день	1-2	1-2	1-2
Приступы удушья/нед			
Симпатоадреналовые кризы			
Метаболические/эндокринные			
Ожирение, степень	1	2	3
Тиреоидная дисфункция	+	++	+++
Сахарный диабет	+	++	+++
Гиперплазия мол.желез	диффузная	узловатая	ф/аденом
Мышечно-суставные боли	редко	периодически	постоянно
Жажда	+	++	+++
Атрофия гениталий	+	++	+++
Психозмоциональные			
Утомляемость	+	++	+++
Снижение памяти	+	++	+++
Слезливость,	+	++	+++

возбудимость Изменение Навязчивые Настроение Либи́до	аппетита идеи	повышение подозрительность лабильное угнетение	снижение страхи депрессии отсутствие	потеря суицид меланхолия повышение
--	------------------	---	---	---

Таблица 2.3.

Оценка выраженности ММИ

Группы симптомов	Степень выраженности в баллах		
	Слабая	Умеренная	Тяжелая
Нейро-вегетативные	> 10-20	21-30	> 30
Метаболические	1-7	8-14	> 14
Психо-эмоциональные	1-7	8-14	> 14
ММИ	12-34	35-58	>= 58

Согласно рекомендациям рабочей группы ВНОК по проблеме метаболического синдрома (МС), 2013 года мы использовали критерии метаболического синдрома:

- *основной признак*: центральный (абдоминальный) тип ожирения, где окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин.
- *Дополнительные критерии*: артериальная гипертония (АД $\geq 140/90$ мм рт ст); повышение уровня триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л); снижение уровня ХС ЛПВП ($< 1,0$ ммоль/л у мужчин; $< 1,2$ ммоль/л у женщин); повышение уровня ХС ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л; гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л); нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах $\geq 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л).

Наличие у пациента центрального ожирения и 2-х из дополнительных критериев является основанием для диагностирования у него метаболического синдрома.

АД измеряли согласно рекомендациям [170]. Гипертония была определена как систолическое АД ≥ 140 мм рт.ст., и / или диастолическое АД ≥ 90 мм рт.ст. и / или использование антигипертензивных препаратов.

Образцы крови были получены после 12-часового голодания для измерения клинического анализа крови, определение содержания мочевой кислоты, уровень глюкозы плазмы натощак и ее динамика при оральном глюкозотолерантном тесте, общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛНПН) рассчитывали с помощью уравнения Фридвальда. Использовали автоматический анализатор BT3000, производства Biotechnica, SpA Рим, Италия.

Концентрации гормонов (нмоль/л) в сыворотке были измерены из хранимых образцов в гормональной лаборатории контрагента ООО «Клиника женского здоровья». Следует отметить, что комплекты диагностических систем поставлялись лабораторией Webster, Техас, США. Уровень тестостерона и дегидроэпиандростендиона сульфата (ДГЭА) были измерены непосредственно с помощью 4.радиоиммунологических комплектов, глобулин связывающий половые гормоны (ГСПГ) измерялся хемилюминесцентным ферментом при иммунометрическом анализе. Эстрадиол измеряли с использованием ультра-чувствительного радиоиммунологического комплекта. Процент свободного тестостерона рассчитывали в соответствии с методом Södergard и др., и концентрация была рассчитана как общее Т $\times$ (процент свободного Т $\times$ 0,01). Изменчивость контролировали, в том числе около 5% образцов слепых проб качества в каждой партии проанализированных

образцов. Также оценивали: лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ). Коэффициенты внутрисерийной вариации были: 5,1% для тестостерона, 4,2% для прогестерона, 3,5% для ДГЭА, 4,1% для эстрадиола, 6,5% для ЛГ, 3,6% для ФСГ, и 3,9% для ГСПГ. Коэффициенты межпробной вариации были 6,4% для тестостерона, 5,5% для прогестерона, 5,1% для ДГЭА, 6,7% для эстрадиола, 7,6% для ЛГ, 6,2% для ФСГ, 6,9% для ГСПГ.

Для измерения уровней лептина, кортизола и инсулина использовали плазменно-связанный иммуноферментный анализ (ELISA; Linco, Сент-Чарльз, Миссури; Neogen Corp, Лексингтон, Кентукки, США).

В качестве показателей, характеризующих активацию воспалительной реакции, определяли уровень С-реактивного белка (СРБ), ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6 в сыворотке крови с использованием соответствующих тест-систем (ЗАО «Вектор-Бест», Россия, г. Новосибирск).

Определение гормонов щитовидной железы и антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) осуществлялось с помощью системы «Elecsys 2010». За норму принимали значения: уровень ТТГ от 0,4 до 4,0 мМЕ/л, Т4св. 0,93-1,7 нг/дл., антитела к ТПО < 34 МЕ/л.

Статус курения был классифицирован: никогда, бывшие или нынешнее использование сигарет.

Критерии оценки психологического статуса: госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS, A.S.Zigmond, R.P.Snath) также относится к субъективным и предназначена для скрининга депрессии и тревоги. Составлена из 14 утверждений, обслуживающих две подшкалы: «тревога» (нечетные пункты – 1-13) и «депрессия» (четные пункты – 2-14). Каждому утверждению соответствовали 4 варианта ответа по нарастанию тяжести симптома от 0 (отсутствие) до 3(максимальная

выраженность). При интерпретации результатов учитывался суммарный показатель по каждой подшкале, с выделением 3 областей его значений:

- 0-7 – «норма» (отсутствие достоверно выраженных тревоги и депрессии);
- 8-10 – «субклинически выраженная тревога/депрессия»;
- 11 и выше – «клинически выраженная тревога/депрессия».

2.2 Методы исследования сердечно-сосудистой системы

Все больные были обследованы как общеклинически, так и с применением комплекса методов оценки структурно-функциональных параметров миокарда и сосудов, а также системы микроциркуляции.

Суточное мониторирование ЭКГ проводили всем исследуемым. Использовались портативные кардиорегистраторы производства фирмы «Астракард», Россия, с непрерывной 24 – часовой записью ЭКГ и последующим автоматизированным анализом на IBM PC – совместимом компьютере. Результаты анализа включали данные о наличии нарушений ритма сердца и проводимости, ЧСС (минимальной, максимальной, средней), смещение сегмента S – T относительно изолинии (для исключения ишемии миокарда). Оценивалось количество скрытых нарушений ритма сердца. Выявленные аритмии классифицировались следующим образом: наджелудочковая экстрасистолия, желудочковая экстрасистолия, сочетание наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии, фибрилляция предсердий. Результаты автоматического анализа контролировались и редактировались для исключения ошибочных заключений.

Проводилось исследование временного и спектрального анализа вариабельности сердечного ритма (BPC). Оценка показателей проводилась согласно рекомендациям Европейского общества кардиологии и Североамериканского общества кардиостимуляции и электрофизиологии (1994г.), где представлены стандарты измерения,

физиологическая интерпретация и клиническое использование ВРС [253]. В зависимости от анализируемой физической величины используются методы временного и частотного анализа. Оба метода равноценны при изучении вариабельности [253]. Наиболее важными показателями спектрального анализа являются высокий спектр частот (HF), характеризующий состояние ПНС, и низкий спектр частот (LF), определяющий преимущественно состояние СНС.

Таблица 2.4

Кодирование и значения показателей СМЭКГ

Ср ЧСС	Средняя частота сердечных сокращений
LF, сутки	Мощность спектра частот низкого диапазона (0,04 – 0,15 Гц) вариабельности интервалов R-R, мс^2 .
HF, сутки	Мощность спектра частот высокого диапазона (0,15 – 0,4 (0,5) Гц) вариабельности интервалов R-R, мс^2 .
LF/HF	Соотношение симпатических и парасимпатических влияний на ВРС, п.и.
rMSSD	Корень квадратный из средней суммы квадратов разниц между очередными интервалами R-R
PNN50%	Процент разницы между очередными интервалами R-R, превышающих 50 мс
SDNN,мс	Стандартное отклонение от среднего арифметического продолжительности очередных интервалов R-R за период наблюдения (сутки)

Изменения показателей полученных у различных групп пациентов, также включающих и больных ИБС при анализе записей ЭКГ и авторы [117,127,201] предлагают нормативные значения для пациентов ИБС (таб. 2.5).

Таблица 2.5

Нормативы временных показателей variability сердечного ритма у
практически здоровых лиц, пациентов с ИБС

Параметры	Норма	ИБС
SDNN, мс	141±38	112 ± 40
RMSSD, мс	27 ± 12	28 ± 15
PNN50, %	9 ± 7	10 ± 11
LF, мс ²	791 ± 563	511 ± 508
HF, мс ²	229 ± 282	201 ± 324

Необходимо отметить, что о повышении активности симпатических влияний свидетельствуют снижение rMMSD, увеличение мощности LF волны спектра. Превалирование парасимпатического отдела ВНС определяется увеличением rMMSD и амплитуды HF участка спектра. Критерием стабилизации ритма служило снижение величины pNN50%. О балансе симпатических и парасимпатических влияний на ритм сердца судили по отношению LF/HF, который в норме колеблется от 1,5 до 2,0 [101].

Велоэргометрию проводили на велоэргометре с использованием системы компьютерной обработки данных «Cardio perfect» (Голландия) по протоколу ступенчатой, непрерывно-возрастающей нагрузки с увеличением мощности на 25 Вт каждую минуту.

Исследование кардиогемодинамики ультразвуковым методом проводили на аппарате “Logiq E9” (США), датчиком с частотой 3,75 МГц. Использовались стандартные позиции. В М- и В-модальных режимах изучали следующие показатели: - передне–задний конечно-диастолический размер левого предсердия (КДР ЛП), мм; - конечно - диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ), мм; - конечно - систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ), мм; -

конечно – диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ), см³ по формуле Teichholz L.E. et al., 1976 г.: $7/[2,4 + (КДР/10)](КДР/10)^3$; - конечно – систолический объем левого желудочка (КСО ЛЖ), см³ по формуле Teichholz L.E. et al., 1976 г.: $7/[2,4 + (КСР/10)](КСР/10)^3$; - ударный объем левого желудочка (УО ЛЖ), см³ по формуле: КДО – КСО; - фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), %; - толщина задней стенки левого желудочка в диастолу (ЗСЛЖ), мм; - толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (МЖП), мм; - массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ), г по формуле R.V. Devereux, 1986: $1,04 \times [(КДР \text{ ЛЖ} + КДР \text{ ЗСЛЖ} + КДР \text{ МЖП})^3 - (КДР \text{ ЛЖ})^3] - 13,6$; - индекс ММЛЖ (ИММ ЛЖ), г/м² по формуле: ММ ЛЖ/ППТ, где ППТ – площадь поверхности тела, вычисленная по формуле Костефф: $(4P+7)/P+90$, альтернативой является формула Дюбойс: $0,107^3 \sqrt{P^2}$, где P – масса тела, выраженная в кг; - относительная толщина стенок левого желудочка (ОТС Ж) по формуле: $МЖП + ЗСЛЖ / КДР \text{ ЛЖ}$. За повышение ОТС принимались значения 0,45 и более.

Жесткость миокарда оценивали по показателям диастолического наполнения левого желудочка: пиковая скорость ранне-диастолического наполнения ЛЖ (скорость E), (м/с); пиковая скорость поздне-диастолического наполнения (скорость A), (м/с); интеграл пиковой скорости ранне-диастолического наполнения (интеграл E), (м); интеграл пиковой скорости поздне-диастолического наполнения (интеграл A), (м); общий интеграл трансмитрального потока (общий интеграл), (ед.); отношение интеграла поздне-диастолического наполнения к интегралу ранне-диастолического наполнения ЛЖ (интеграл A/E), (ед.); отношение интеграла ранне-диастолического наполнения ЛЖ к общему интегралу трансмитрального потока (интеграл E/общий интеграл), (ед.); отношение интеграла поздне-диастолического наполнения ЛЖ к общему интегралу трансмитрального потока (интеграл A/общий интеграл), (ед.); время

изоволемиического расслабления (от первой крупной осцилляции II тона до начала транзитного потока — (ВИР), (мс)). Для оценки степени искажения диастолического наполнения отдельно проводился анализ показателей активной релаксации (АР) и жесткости ЛЖ. Фаза АР оценивалась по следующим показателям: пиковая скорость ранне-диастолического наполнения ЛЖ (скорость E), (м/с); интеграл пиковой скорости ранне-диастолического наполнения (интеграл E), (м); время изоволемиического расслабления (ВИР), (мс) [7].

Ультразвуковое исследование сосудов проводили на аппарате “Logiq E9”, США. Плечевую артерию визуализировали в продольном сечении на 2,5-5 см выше локтевого сгиба, диаметр артерии измеряли в систолу и диастолу линейным датчиком 12,5 МГц. Общую сонную артерию (ОСА) исследовали в стандартной проекции. Диаметр оценивали в покое (после 10 минутного отдыха). Плечевая артерия (ПА) исследовалась как представитель сосудов мышечного типа, ОСА — эластического.

Для оценки жёсткости сосудистой стенки использовали расчетные критерии:

- Коэффициент эластичности (КЭ) — отношение абсолютного приращения внутреннего объёма: сегмента артерии к пульсовому изменению АД. $AC = \pi [D(s)^2 - T > (d)^2] / 4P (s); - P (d)]$, где D (S) и D (d) - диастолическое давление. AC измеряется в мм²/кПа.

- Индекс жесткости (коэффициент резистентности КР) — алгоритм отношения систолического давления крови к диастолическому давлению, разделенному на циркулярное: артериальное напряжение (circum-ferential arterial strain, CAS), которое выражает парциальное увеличение артериального диаметра в течение сердечного цикла: $Sb = \Delta D / \Delta P / CAS$, где $CAS = (Ds - Dd) / Dd$

- Модуль упругости Петерсона (Petersons elastic modulus, E_p) $E_p = \text{ПАД} \cdot (DD) / (SD - DD)$, где DD и SD – диаметры артерии в систолу и диастолу соответственно, ПАД – пульсовое АД (ПАД = САД – ДАД);

- Модуль упругости Юнга (VEM) включает толщину стенки артерии, что позволяет рассматривать данный показатель артериальной эластичности как независимый от размера сосудистой стенки., рассчитывается по формуле $VEM = (R/WT) \times (P_s - P_d) / CAS$, где R – наружный радиус артерии, WT – толщина стенки артерии; принятая за величину ТИМ, измеряется в кПа. Эти индексы отражают различные аспекты артериальной эластичности, поэтому все используются в расчётах для определения структуры сосуда.

- скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) рассчитывали по формуле Moens-Korteweg: $C = \sqrt{VEM / (p \cdot R)}$, где VEM – модуль Юнга, h – толщина стенки, p – плотность крови (принимали $p = 1$), R – радиус сосуда.

Для оценки сосудодвигательной функции эндотелия линейным датчиком по методике Celermajer и соавт. проводили пробу с реактивной гиперемией. Плечевую артерию визуализировали в продольном сечении на 2,5-5 см выше локтевого сгиба, диаметр артерии измеряли в систолу и диастолу. Стимулом, вызывающим зависимость от эндотелия дилатацию периферических артерий, была реактивная гиперемия, создаваемая манжетой, наложенной выше места измерения. На 5-й минуте создавалось давление на 40-50 мм рт. ст. выше систолического. Диаметр и скорость оценивали после снятия манжеты через 60 секунд. Нормальной реакцией плечевой артерии условно принято считать её расширение на фоне реактивной гиперемии на 10% и более от исходного диаметра. Меньшая степень вазодилатации или вазоконстрикция считаются патологическими реакциями. К дисфункции эндотелия относится состояние, когда расширение сосуда на реактивную гиперемия менее 10%.

Исследование микроциркуляции проводилось на ладонной поверхности третьего пальца правой кисти анализатором ЛАКК-02 (НПП «Лазма», Москва), в тихом помещении, при комнатной температуре 22–24°C. Объем зондируемой ткани составлял около 1–1,5 мм³ [166]. Определялись среднее значение показателя микроциркуляции (ПМ), среднеквадратичное отклонение колебаний перфузии (σ), коэффициент вариации тканевого кровотока (Kv). Параметр ПМ отражает величину потока крови в интервал времени, σ и Kv — вариабельность микрососудистого кровотока, выражаются в перфузионных единицах (пф.ед.). Затем проводилась окклюзионная проба: в течение 3 мин регистрировались исходные показатели микроциркуляции, после чего быстро накачивался воздух в предварительно наложенную на плечо манжету сфигмоманометра. Давление в манжете составляло не менее 240–250 мм рт. ст., продолжительность окклюзии — 3 мин. После прекращения окклюзии в течение 6 мин регистрировалась реактивная постокклюзионная гиперемия, характеризующаяся резким усилением кровотока, с последующим восстановлением микроциркуляции. При анализе окклюзионной пробы определялись следующие параметры: среднее значение ПМ до окклюзии (ПМисх); среднее значение ПМ во время окклюзии (ПМмин, пф.ед.); максимальное значение ПМ в процессе развития реактивной постокклюзионной гиперемии (ПМмакс, пф.ед.); резерв капиллярного кровотока (РКК,%). РКК рассчитывается как отношение ПМмакс к ПМисх. Всем больным проводился анализ амплитудных показателей, отражающих вклад активных (эндотелиального, нейрогенного и миогенного) и влияние пассивных (дыхательного и пульсового) факторов в регуляцию микроциркуляции. Ввиду большого разброса результатов измерений амплитуд проводился расчет нормированных характеристик колебаний

Протокол исследования микроциркуляции с помощью ЛДФ включает:

1. Определение средней величины перфузии тканей кровью – ПМ;
2. Определение уровня «флакса» – СКО (среднего квадратичного отклонения колебаний ПМ в заданном промежутке времени);
3. Определение индекса флаксмоций – ИФМ.
4. Проведение спектрального анализа биоритмов колебаний тканевого кровотока с определением амплитуд колебаний в заданных диапазонах частот: AVLF, ALF, AHF, ACF, а также определение вклада отдельных частотных диапазонов в общую мощность спектра биоритмов.
5. Определение микрососудистого тонуса – СТ (σ /ALF), и внутрисосудистого сопротивления – R (AHF+ ACF) / σ).
6. Определение реактивности микрососудов и функционального резерва капиллярного русла с помощью функциональных тестов. В заключении должны быть отражены форма и степень расстройства микроциркуляции, а также нарушения в регуляторных механизмах.

2.3. Статистическая обработка материалов исследования

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием статистической программы STATISTICA – 8,0. Полученные в результате исследования фактические материалы в виде качественных и количественных клинических и инструментальных признаков регистрировались и составили компьютерную базу данных. Количественные признаки с нормальным распределением представлены в виде $M \pm \delta$, где M – среднее значение, δ – стандартное отклонение. Данные, распределение которых отличалось от нормального, описывались с помощью медианы (Me) и границы интерквартильного отрезка [25%; 75%]. Качественные признаки представлены абсолютной частотой встречаемости признака и процентами. Сравнение двух несвязанных между собой групп осуществлялось непараметрическим методом с использованием U – критерия Манна-Уитни, связанных – с использованием теста согласованных пар Вилкоксона. Исследование

взаимосвязи количественных признаков проводилось при помощи методов корреляционно-регрессионного анализа и процентных соотношений точным тестом Фишера. Статистически значимыми считались различия групп по какому-либо признаку, если гипотеза об однородности групп отвергалась на уровне значимости менее 5% ($p < 0,05$) [Реброва О.Ю., 2003].

Резюме: для реализации цели и задач исследования на первом этапе предложены методы оценки основных модифицируемых факторов риска ССЗ у трудоспособных лиц. На втором этапе для оценки показателей метаболического профиля, а также структурно-функциональных показателей сердечно-сосудистой системы у женщин среднего возраста с ИБС и без нее, были предложены кардиологические и лабораторные методы обследования, согласно дизайну данной работы.

ГЛАВА 3. ДИНАМИКА ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЗА ПЯТИЛЕТНИЙ ПЕРИОД С АКЦЕНТОМ НА ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ

3.1. Динамика показателей артериального давления среди трудоспособного населения за пятилетний период

Показатели АД у работающих лиц имеют нормальное распределение, как у мужчин, так и у женщин. В 2007 году уровень систолического артериального давления (САД) составил $126,0 \pm 16,1$ мм рт. ст., и диастолического АД (ДАД) $79,5 \pm 14,0$ мм рт.ст. (таб. 3.1). В 2011 году эти показатели были значимо выше и составили САД $128,5 \pm 36,0$ мм рт.ст., ДАД $84,7 \pm 32,0$ мм рт.ст. Аналогичная ситуация в группах мужчин и женщин с отрицательной пятилетней динамикой САД и ДАД.

При этом в 2007 году в Пермском крае 27,6% трудоспособного населения имели повышение АД, среди мужчин – 28,8%, у женщин – 19,7% . В 2011 году среди населения АГ – 37,6%, у мужчин – 39,8%, у женщин – 34,4% (таб.3.2, рис. 3.1). Структура распределения артериального давления среди мужчин, женщин и населения с динамикой за 5 лет представлена в таб. 3.2, рис.3.1.

В 2011 году по сравнению с 2007 годом, количество женщин с оптимальным АД уменьшилось с 41,8% до 30,6%. АГ 1 степени выросла с 15,6% до 28,9 %, рост составил 13,3% (таб. 3.2, рис. 3.1). У мужчин изменения коснулись оптимального уровня с отрицательной динамикой и увеличением количества лиц с АГ 1 степени на 12,1%. С возрастом у мужчин увеличиваются как САД, так и ДАД (рис. 3.2). При сравнении значений АД среди мужчин по возрастным группам в 2007 и 2011 годах определяется значимая динамика систолического артериального давления у молодых в возрастных группах 18-24 года и в группе 25-34 года, и

некоторая стабилизация с возраста 35-64 года. Таким образом, выявлен, что у молодых мужчин в 2011 году увеличились средние уровни АД.

Таблица 3.1

Динамика показателей АД за пятилетний период

	Мужчины (n=2880)		Женщины (n=1828)		Всего (n=4708)	
	2007	2011	2007	2011	2007	2011
САД, мм рт.ст.	127,67±39,0	130,34±41,0 ^{1,2}	121,6±26,0	126,6±24,0 ^{1,2}	126,0±16,1	128,5±36,0 ¹
ДАД, мм рт.ст.	80,5±23,0	86,2±37,0 ^{1,2}	76,8±17,0	83,2±5,2 ^{1,2}	79,5±14,0	84,7±32,0 ¹

¹ p<0,05 (тест Манна-Уитни) различия между годами; ² p<0,05 (точный тест Фишера) различия между полами.

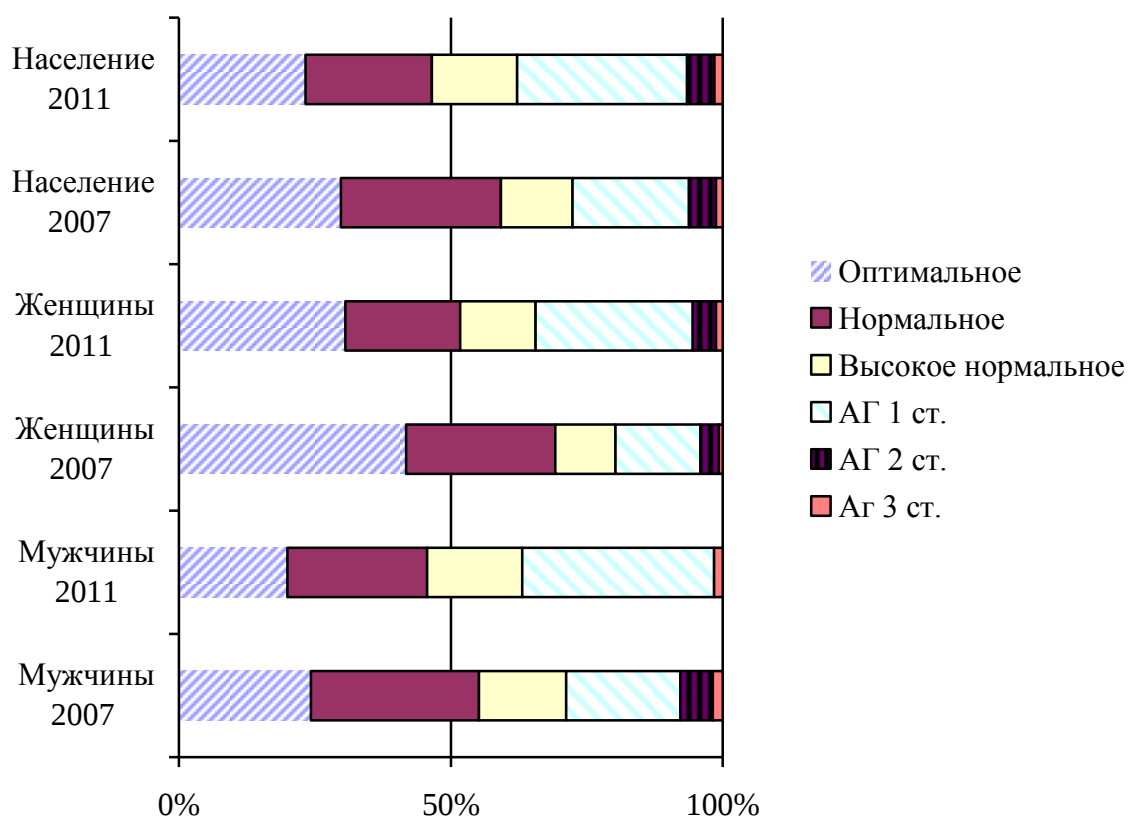


Рис. 3.1. Распределение уровней АД за пятилетний период среди всех обследованных.

Таким образом, прослеживается отрицательная динамика у мужского населения, где в 2007 году более 50% имели нормальные уровни АД, то в 2011 году менее 50%, включая и АГ, и повышенное нормальное АД. У женщин как в 2007 году, так и в 2011 году более 50% населения имеют нормальные уровни АД.

Таблица 3.2

Динамика распределения по уровням АД за пятилетний период

Уровни АД	Мужчины (n=2880)		Женщины (n=1828)		Всего (n=4708)	
	2007	2011	2007	2011	2007	2011
Оптимальное	24,3%	18,7% ¹	41,8%	30,6% ^{1,2}	29,8%	23,2% ¹
Нормальное	30,9%	24,1% ¹	27,4%	21,1% ^{1,2}	29,4%	23,1%
Высокое нормальное	16%	16,4% ¹	11,1%	13,9% ^{1,2}	13,2%	15,6%
АГ 1 ст	21%	33,1% ¹	15,6%	28,9% ^{1,2}	21,4%	31,1% ¹
АГ 2 ст	6%	6,2% ¹	3,4%	4,3% ^{1,2}	5%	5%
АГ 3 ст	1,8%	1,5%	0,7%	1,2% ^{1,2}	1,2%	1,5%

¹ $p < 0,05$ (точный тест Фишера) между годами; ² $p < 0,05$ (точный тест Фишера) между полами;

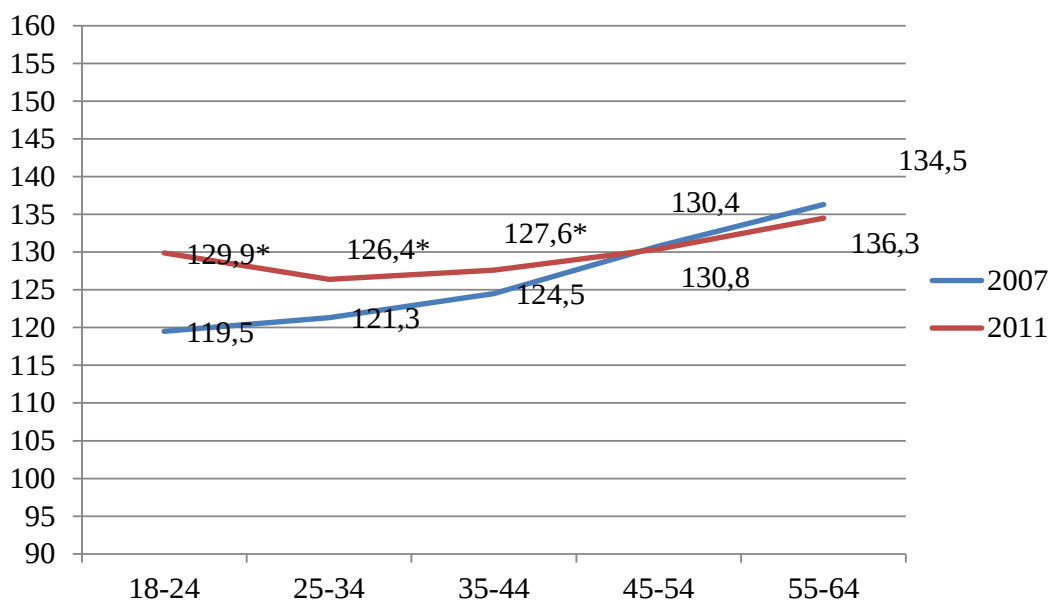


Рис 3.1 Динамика САД среди мужчин за пятилетний период в зависимости от возраста; * $p < 0,05$ (тест Манна-Уитни) различия между годами.

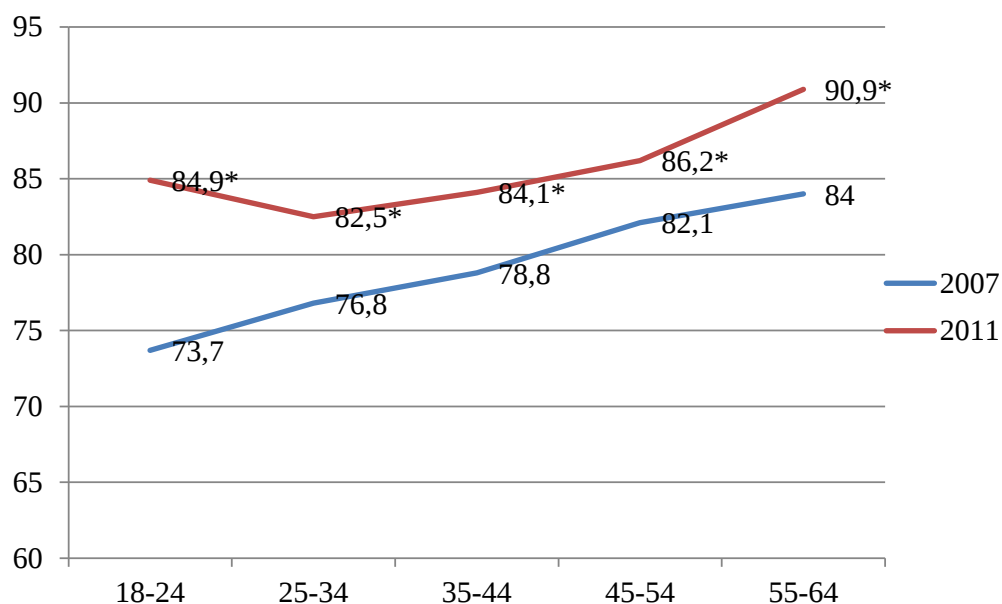


Рис 3.2 Динамика ДАД среди мужчин за пятилетний период в зависимости от возраста; * $p < 0,05$ (тест Манна-Уитни) различия между годами.

Динамика уровня ДАД характеризуется значимым увеличением во всех возрастных группах когортах, особенно в старших до 90,9 мм рт. ст. (рис. 3.2)

В женской популяции происходят те же процессы, что и у мужчин. С возрастом увеличиваются САД и ДАД и эти изменения характерны. При сравнении внутри возрастных групп у женщин определяется увеличение АД у женщин среднего возраста (рис 3.3, 3.4). Но если в младших группах уровень САД меньше в 2011 году, то к 55-64 годам уровень вырос почти на 4 мм. рт.ст. Следует отметить выраженную отрицательную динамику уровня ДАД во всех возрастных группах со значимым ростом показателей.

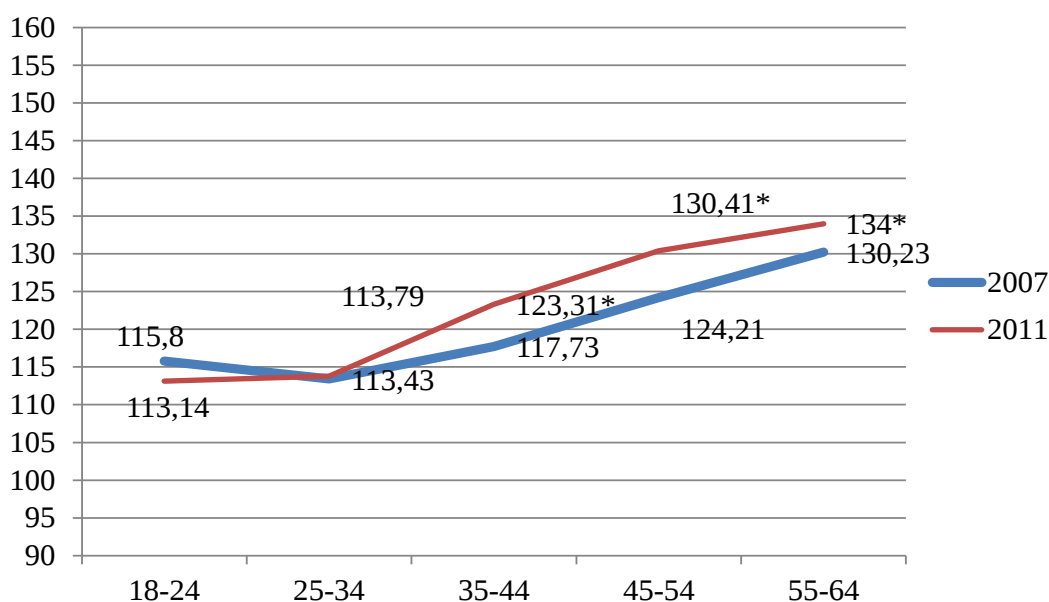


Рис 3.3 Динамика САД среди женщин за пятилетний период в зависимости от возраста; * $p < 0,05$ (тест Манна-Уитни) различия между годами.

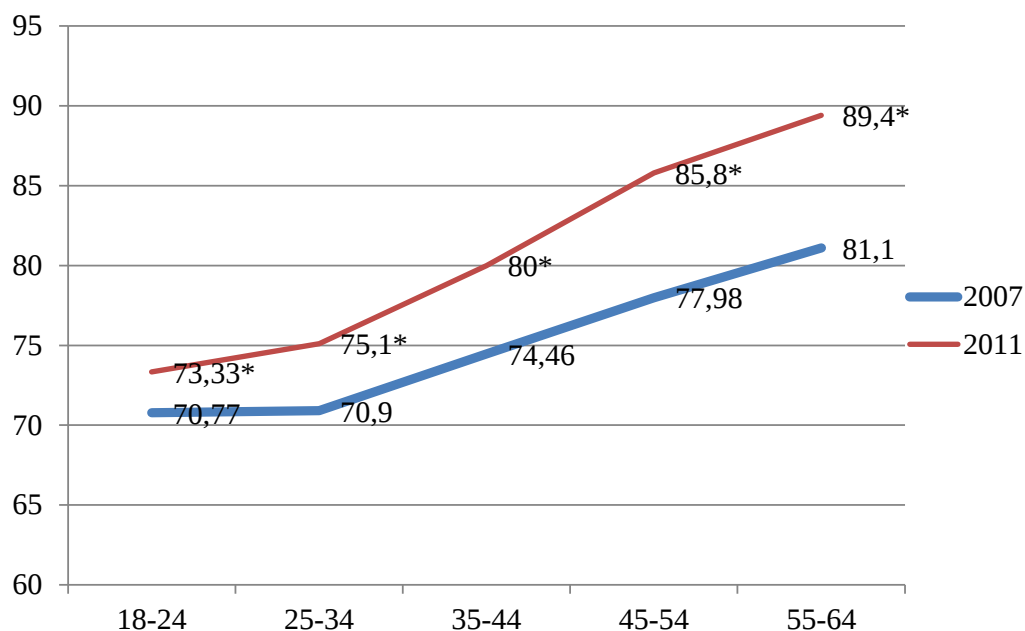


Рис 3.4 Динамика ДАД среди женщин за пятилетний период в зависимости от возраста; * $p < 0,05$ (тест Манна-Уитни) различия между годами.

Среди трудоспособного населения возрастом увеличивается как САД, так и ДАД (рис. 3.5, 3.6). По значениям систолического АД следует обратить внимание на молодых в возрасте 18-34 года, а в возрасте 55-64 лет сохраняется на прежнем уровне. Таким образом, происходит перераспределение уровней артериального давления среди населения. Среди молодых увеличились уровни систолического артериального давления (рис. 3.5). По отношению к диастолическому АД статистически значимый рост во всех возрастных группах (рис. 3.6).

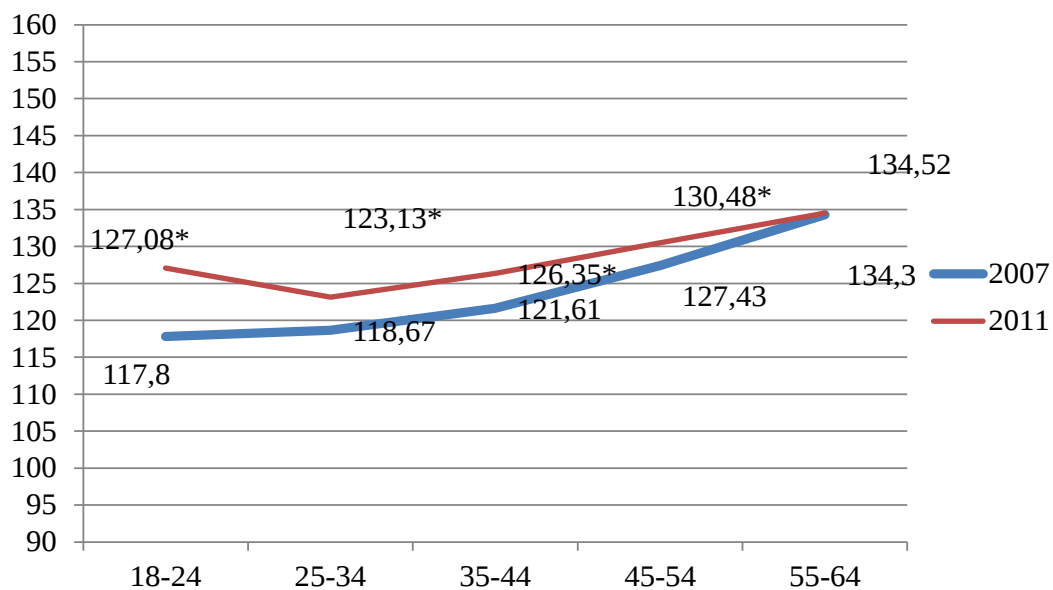


Рис 3.5 Динамика САД за пятилетний период в зависимости от возраста;
* $p < 0,05$ (тест Манна-Уитни) различия между годами.

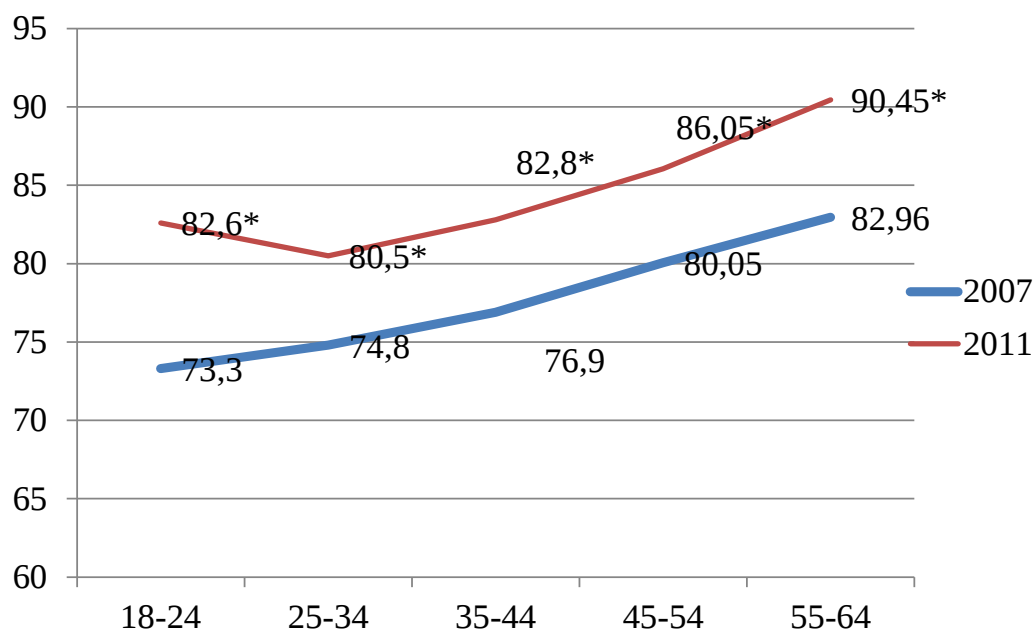


Рис 3.6 Динамика ДАД за пятилетний период в зависимости от возраста;
* $p < 0,05$ (тест Манна-Уитни) различия между годами.

В целом среди мужчин выявлено статистически значимые изменения в распространенности АГ за пять лет (таб. 3.2). Но обращает

на себя внимание, что в выборке происходят определенные процессы. АГ стала чаще встречаться у молодых мужчин, в группе 18-24 года и увеличилась с 1,4% до 33,3 %, а в группе 25-34 года с 9,4% до 23,4% , рис.3.7. В 35-54 года различия не являются статистически значимыми.

У женщин за пятилетний период частота АГ значительно увеличилась с 19,7% до 34,4%. В женской популяции также проходят процессы, с одной стороны увеличилась АГ у молодых в возрастной группе 25-34 года (рис. 3.8), с динамикой АГ с 0,8% до 10,3% и в группе 35-44 года с 8,6% до 25,1%.

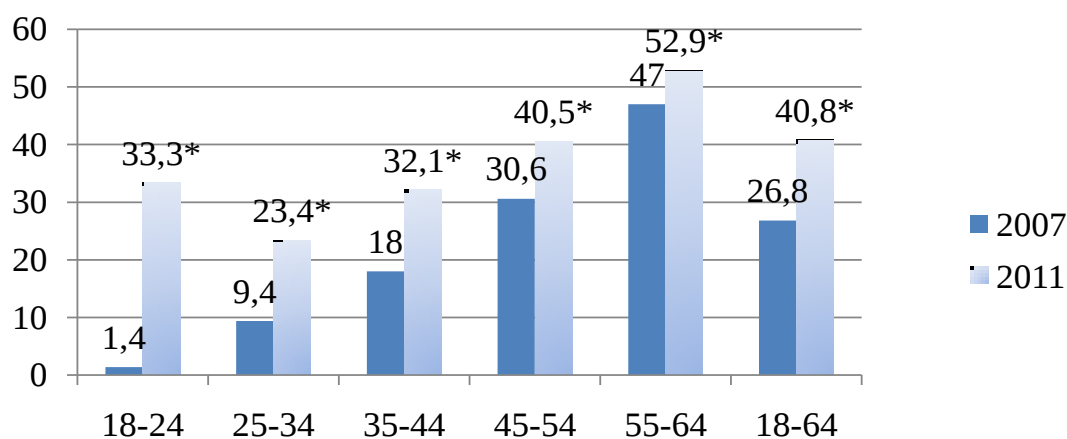


Рис 3.7 Динамика распространенности АГ среди мужчин за пятилетний период в зависимости от возраста; * $p < 0,05$ (точный тест Фишера) различия между годами.

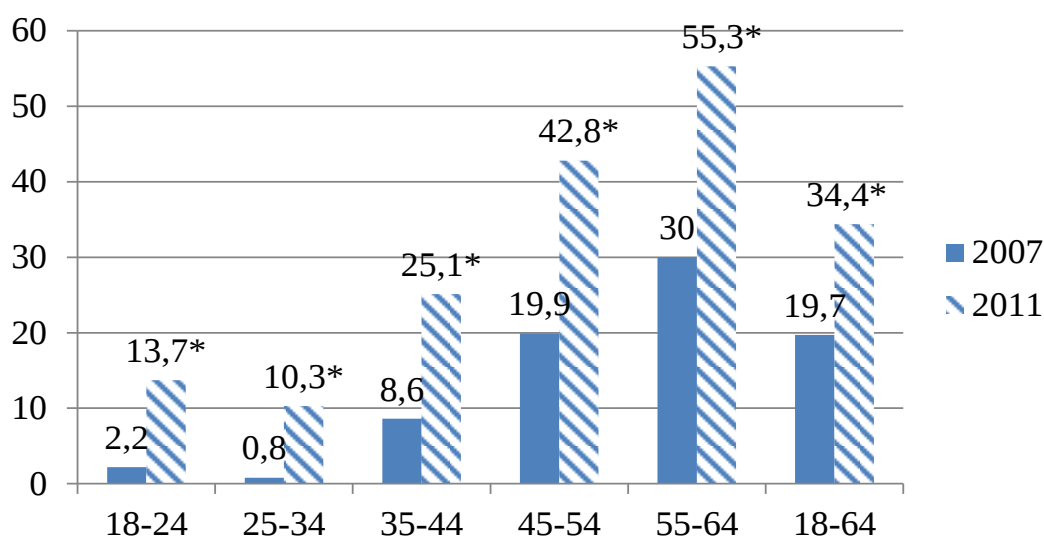


Рис 3.8 Динамика распространенности АГ среди женщин за пятилетний период в зависимости от возраста; * $p < 0,05$ (точный тест Фишера) различия между годами.

Процент распространенности АГ с возрастом увеличивается у всего населения (рис 3.9). Значимые различия наблюдаются во всех возрастных группах.

При сравнении распространенности по гендерному признаку мы видим большую распространенность АГ у мужчин молодого и среднего возраста, женщины начинают лидировать при наступлении климактерического периода и менопаузы (таб. 3.3).

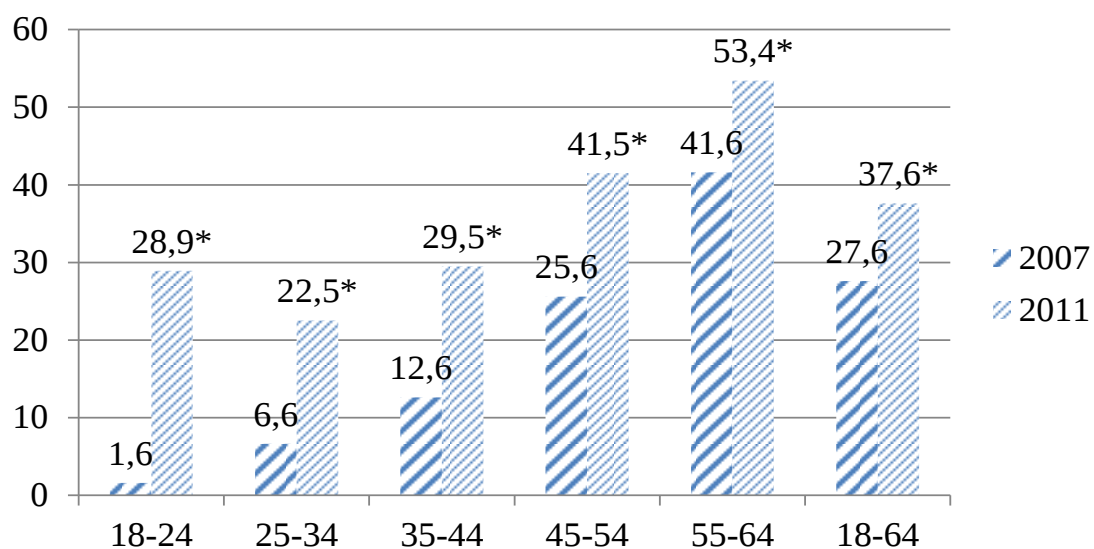


Рис 3.9 Динамика АГ за пятилетний период в зависимости от возраста;

* $p < 0,05$ (точный тест Фишера) различия между годами.

Таблица 3.3

Динамика АГ за пятилетний период в зависимости от пола

Возраст	Мужчины (n=2880)		Женщины (n=1828)	
	2007	2011	2007	2011
18-24 (n=179)	1,4%	33,3% ^{1,2}	2,2%	13,7% ^{1,2}
25-34 (n=750)	9,4%	23,4% ^{1,2}	0,8%	10,3% ^{1,2}
35-44 (n=1231)	18%	32,1% ^{1,2}	8,6%	25,1% ^{1,2}
45-54 (n=1863)	30,6%	40,5% ^{1,2}	19,9%	42,8% ^{1,2}
55-64 (n=685)	47%	53,9% ^{1,2}	30%	55,3% ^{1,2}
18-64 (n=4708)	27,8%	40,8% ^{1,2}	19,7%	34,4% ^{1,2}

¹ $p < 0,05$ различия между годами; ² $p < 0,05$ различия между полами;

Таким образом, по сравнению с 2007 годом распространенность АГ в 2011 году достоверно увеличилась с 27,6% до 37,6%. АГ среди мужчин выросла на 12,1%, женщин-13,3%, имеется уменьшение числа лиц с оптимальными цифрами артериального давления.

3.2. Динамика распространенности курения за пятилетний период

При проведении скрининга среди работающего населения выявлена высокая распространенность курения с ростом показателя в течение 5 лет (таб. 3.4).

Таблица 3.4

Динамика курения за пятилетний период в зависимости от возраста

	Мужчины (n=2880)		Женщины (n=1828)		Всего (n=4708)	
	2007	2011	2007	2011	2007	2011
Возраст						
18-24 (n=179)	32%	66% ¹	13% ²	38,2% ^{1,2}	43%	60,4% ¹
25-34 (n=750)	47,1%	72,7% ¹	19,1% ²	29% ^{1,2}	38%	48,2% ¹
35-44 (n=1231)	49%	66,3% ¹	11,1% ²	23,6% ^{1,2}	31,0%	50,7% ¹
45-54 (n=1863)	42,8%	53,9% ¹	7,2% ²	13,1% ^{1,2}	27,7%	36,1% ¹
55-64 (n=685)	35,6%	49,4% ¹	7,9% ²	13,6% ^{1,2}	27%	40,1% ¹
18-64 (n=4708)	42,9%	61,8% ¹	10,8% ²	20% ^{1,2}	28,8%	48,2% ¹

¹ p<0,05 (точный тест Фишера) между годами; ² p<0,05 (точный тест Фишера) между полами;

В 2007 году количество курящих мужчин составляло 42,9%, в 2011 году до 61,8%. Обращает на себя значительный рост курения в подгруппе молодого населения мужского пола 18-24 лет почти на 30%.

Если рассмотреть курение в мужской когорте в виде кривых, то выделяется группах 18-24 и 25-34 лет (рис. 3.10). Из графика видно, что уже в возрасте 18-24 года более половины мужчин 61,8 % в 2011 году является курильщиками, а максимальное количество курильщиков в группе 25-54 лет, в группе 55-64 года количество курильщиков неуклонно снижается, возможно, с наличием заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой систем. А в 2007 году большинство курящих лиц находились в группе 25-34 лет. На сегодня имеется увеличение распространенности курения, как основного фактора риска ССЗ и отмечено его омоложение.

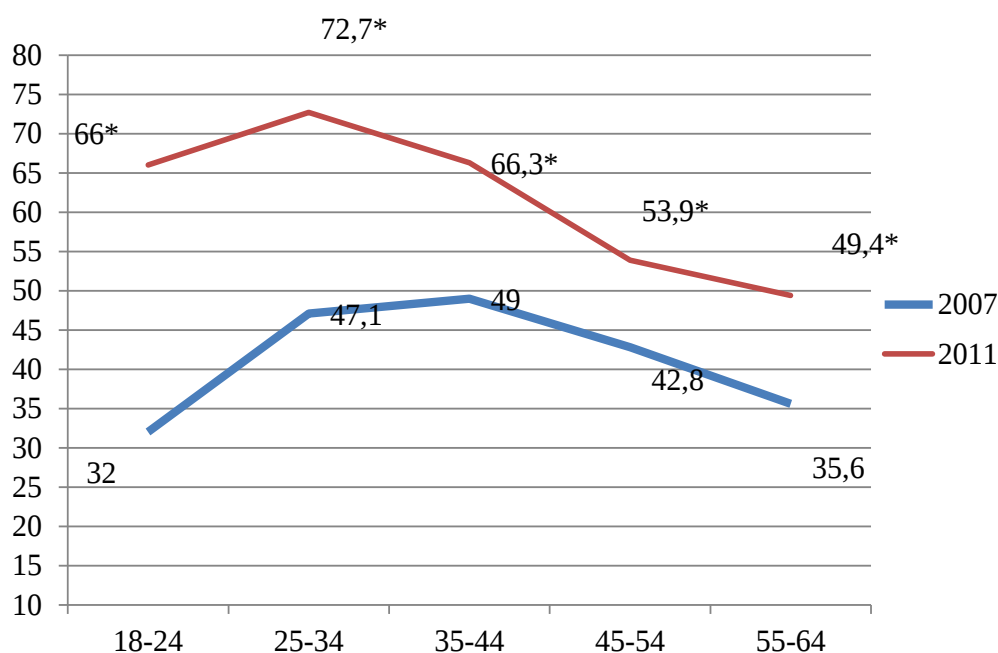


Рис. 3.10 Динамика курения среди мужчин за пятилетний период в зависимости от возраста; * $p < 0,05$ (точный тест Фишера) различия между годами.

В 2007 году количество курящих женщин составляло 10,8% (рис. 3.11). В 2011 году общее количество курильщиц изменилось и выросло на 20% (рис 3.11), в 2011 году количество курящих женщин значительно увеличилось именно в 18-24 года, что повторяет процессы мужской

популяции. Необходимо отметить тот факт, что в 2007 году максимальное количество курящих женщин встречалось в группе 25-34 года, при этом количество курильщиц уменьшалось с возрастом, то в 2011 году максимальное количество приходится на когорты 18-34 лет, с динамикой 10-20%, данные указывают на омоложение курения в женской популяции.

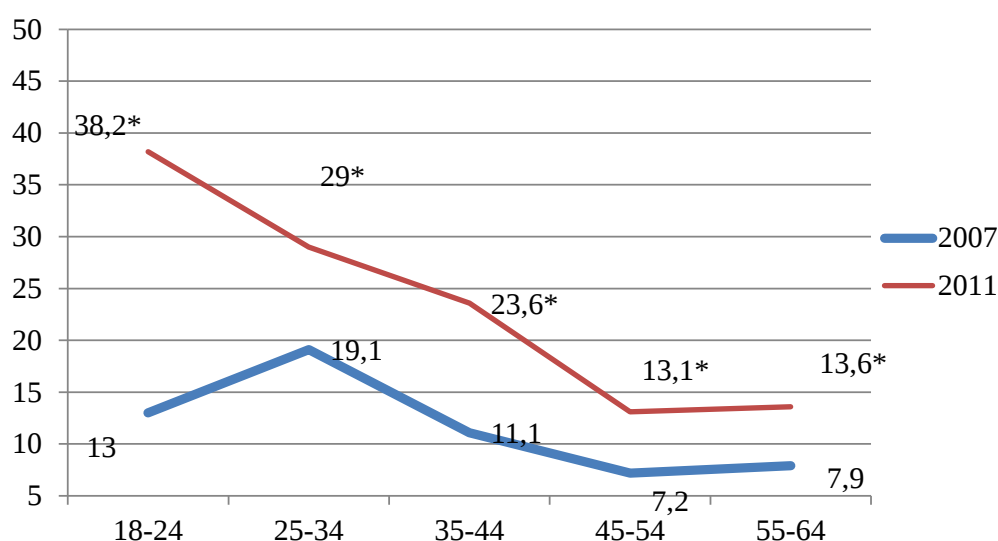


Рис. 3.11 Динамика курения среди женщин за пятилетний период в зависимости от возраста; * $p < 0,05$ (точный тест Фишера) различия между годами.

Таким образом, за пятилетний период количество курящих выросло среди всех работающих выросло на 19,4%, с 28,8% до 48,2%. Если рассматривать в зависимости от возраста, то количество курильщиков выросло на 20% молодом возрасте, с 43% до 60,4% , при этом более 60 % среди мужчин и более 30 % среди женщин.

3.3. Динамика показателя индекса массы тела за пятилетний период

В 2007 году Индекс массы тела (ИМТ) у населения имел нормальное распределение и составил $26,44 \pm 4,44$ кг/м², 58,4% населения имело различные степени избыточной массы тела.

В 2007 году ИМТ в мужской популяции - $25,96 \pm 3,8$ кг/м², различные степени избыточной массы тела встречаются в 54% случаев.

В 2007 году распределение ИМТ в женской популяции нормальное, $27,0 \pm 5,1$ кг/м², различные степени избыточной массы тела - 62,1% случаев.

В 2011 году ИМТ у населения имел нормальное распределение и составил $26,57 \pm 5,42$ кг/м², 56,6% населения имело различные степени избыточной массы тела.

В 2011 году распределение ИМТ у мужчин нормальное при среднем $26,55 \pm 5,22$ кг/м², различные степени избыточной массы тела встречались в 59,2% случаев.

В 2011 году распределение ИМТ в женской популяции нормальное при среднем $26,65 \pm 5,85$ кг/м², зафиксированы различные степени избыточной массы тела встречались и ожирения в 56,9% случаев.

В таблице 3.5 представлена структура распространенности избыточной массы тела и ожирения среди населения.

Таблица 3.5

Динамика распространенности избыточной массы тела ожирения
за пятилетний период

Пол/год	2007 год	2011 год
Мужчины (n=2880)	54%	59,2% ¹
Женщины (n=1828)	62,1% ²	56,9% ^{1,2}
Всего (n=4708)	59,3%	58,4%

¹ $p < 0,05$ (точный тест Фишера) между годами; ² $p < 0,05$ (точный тест Фишера) между полами;

Более 50% населения имеет различные степени избыточной массы тела. Но следует отметить, что за пятилетний период показатель

снизилась с 59,3% до 58,4% среди населения Пермского края. При этом среди мужчин наоборот распространенность избыточной массы тела и ожирения увеличилась, у женщин наоборот наблюдается статистически значимое снижение распространенности.

Средний ИМТ для популяции, как в 2007 году $26,44 \pm 4,44$ кг/м², так и в 2011 году $26,55 \pm 5,4$ кг/м² выше целевых уровней для популяции, что подтверждается данными о распространенности избыточной массы тела и ожирения (таб. 3.6). Следует отметить, что было некоторое снижение количества избыточной массы тела и ожирения на 1,8% (таб. 3.7).

При сравнении динамики ИМТ среди мужчин можно сделать вывод, количество с ожирением и избыточной массой тела несколько увеличилось с 40,5% до 43,1% для избыточной массы тела и с 13,5% до 16,1% для ожирения (таб. 3.7). За пять лет количество лиц женского пола с избыточной массой тела снизилось с 36,6% до 34,8%. Распространенность ожирения снизилась с 25,5% до 22,1% (таб. 3.7).

Имеется высокая распространенность различных степеней избыточной массы тела и ожирения среди населения с тенденцией к снижению с 59,3% в 2007 году до 58,4% в 2011 году, изменения статистически значимые (таб. 3.7).

Таблица 3.6

Динамика ИМТ за пятилетний период

	2007 год	2011 год
Мужчины (n=2880)	$25,96 \pm 3,8$	$26,55 \pm 5,2$
Женщины (n=1828)	$27,0 \pm 5,1$ ¹	$26,65 \pm 5,8$
Всего (n=4708)	$26,44 \pm 4,4$	$26,55 \pm 5,4$

¹ p<0,05 (тест Манна-Уитни) между полами;

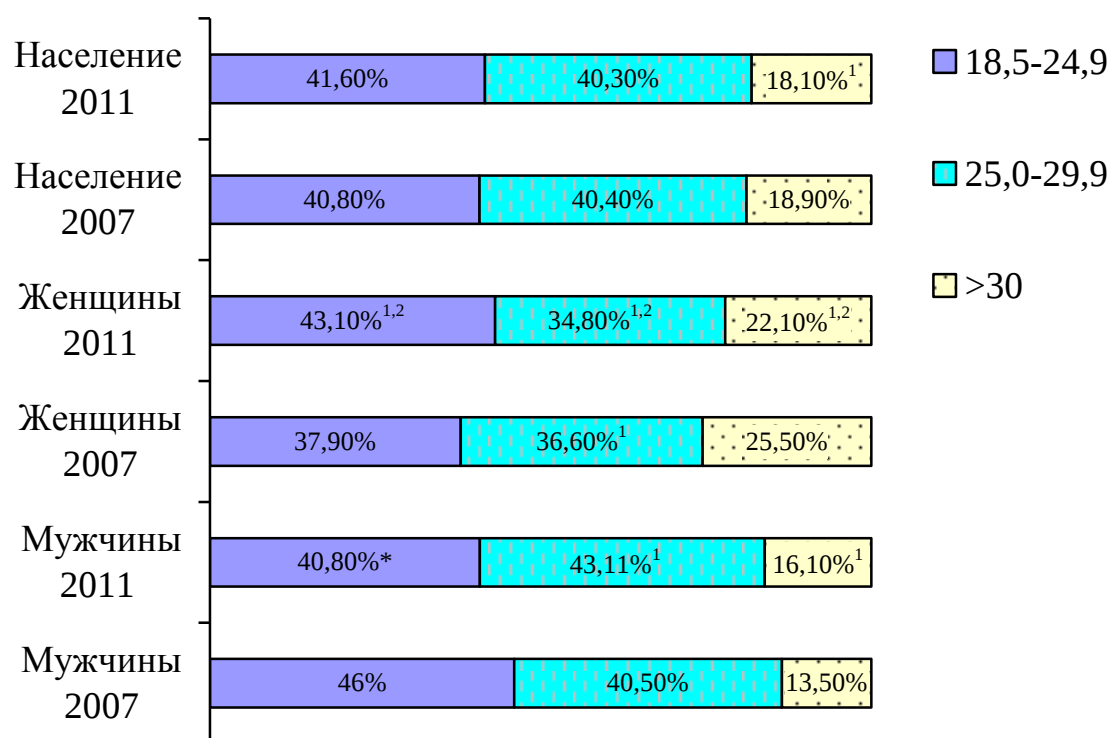


Рис.3.12. Распределение ИМТ в зависимости пола за пятилетний период;¹ $p < 0,05$ (точный тест Фишера) между годами;² $p < 0,05$ (точный тест Фишера) между полами;

Таблица 3.8

Динамика ИМТ в зависимости от возраста и пола за пятилетний период

Возраст	Мужчины (n=2880)		Женщины (n=1828)	
	2007	2011	2007	2011
18-24 (n=179)	23,79±3,81	24,11±4,71	23,66±4,57	22,30±3,25 ²
25-34 (n=750)	25,03±3,52	25,30±3,78	23,68±4,20 ²	23,28±5,62 ²
35-44 (n=1231)	26,03±3,87	26,80±5,13 ¹	26,12±4,71	25,83±4,99 ²
45-54 (n=1863)	26,56±4,10	27,34±6,11 ¹	28,39±4,83 ²	28,41±5,90 ²

55-64 (n=685)	26,62±3,76	27,67±5,27 ¹	29,72±5,18 ²	29,07±4,80 ²
18-64 (n=4708)	26,07±3,90	26,55±5,22 ¹	27,29±2,20 ²	26,65±5,85 ¹

¹ p<0,05 (тест Манна-Уитни) между годами; ² p<0,05 (тест Манна-Уитни) между полами;

За пятилетний период ИМТ у мужчин изменился незначительно повысился 26,07 кг/м² до 26,55 кг/м², различия статистически значимые (таб. 3.8). Если в возрасте 18-24 года индекс массы тела составляет 23-24 кг/м², то в 55-64 года он соответствует 26 кг/м².

У женщин прирост ИМТ с возрастом с 22-23 кг/м² в 18-24 лет до 29 кг/м² в 55-64 года, при этом показатель больше, чем у мужчин. Если в молодом возрасте ИМТ больше у мужчин, то начиная с возраста 45-64 лет женщины больше склонны к ожирению. За пятилетний период индекс массы тела у женщин незначимо уменьшился с 27,29 кг/м² до 26,65 кг/м².

В целом среди населения определяется значимая динамика к снижению индекса массы тела с 27,29 кг/м² до 26,58 кг/м². Различия, обусловлены в возрастными периодами с 18 до 24 лет, в этой группе индекс массы тела снизился с 23,7 кг/м² до 22,6 кг/м².

При проведении и корреляционного анализа выявлено, что ИМТ среди трудоспособного населения имел значимые взаимоотношения с возрастом пациентов r= 0,25, уровнем ТТГ r=0,3; систолическим r=0,30 и диастолическим АД r=0,19, курением r=-0,1, ОХС r=0,25, мочевой кислотой r=0,1, ТГ r=0,8, уровнем глюкозы r=0,3 .

При этом у женщин ИМТ связан с возрастом 0,21, объемом талии 0,3; наличием изменений на ЭКГ 0,67 (p=0,007); ОХС 0,23; уровнем ТГ 0,2; уровнем глюкозы 0,18; уровнями САД 0,27 и ДАД 0,37. При проведении множественной регрессии при R = 0,26 наиболее значительный вклад вносит возраст β=0,147; ТТГ β =0,10.

ИМТ у мужчин имел положительные взаимосвязи также с возрастом 0,20; уровнем общего холестерина 0,29; уровнем мочевой кислоты 0,49; триглицеридами 0,19; глюкозы 0,4; уровнем ТТГ 0,3; САД 0,25; ДАД 0,33. При проведении множественной регрессии при $R = 0,27$ наиболее значительный вклад вносят возраст $\beta=0,126$ и ТТГ $\beta=0,46$.

3.4 Динамика показателя общего холестерина за пятилетний период

Показатель ОХС у работающего населения Пермского края подчинялся закону нормального распределения и был $5,00 \pm 0,98$ ммоль/л. В 2007 году значение ОХС больше 5,0 ммоль/л, встречалось у 51,2 % трудоспособной когорты. У мужчин также было нормальное распределение, с уровнем ОХС $5,00 \pm 0,98$ ммоль/л, превышение 5,0 ммоль/л имелось у 51,40% у мужчин.

У женщин нормальное распределение ИМТ $5,12 \pm 0,97$ ммоль/л, выше 5,0 ммоль/л зафиксировано у 51,88% женщин.

Распределение показателей ОХС в 2011 году работоспособного населения также имеет нормальное распределение, уровень - $5,18 \pm 1,01$ ммоль/л. В 2011 году значение, превышавшее целевой уровень 5,0 ммоль/л, встречалось у 49,27% всего населения (таб.3.9).

У мужчин уровень ОХС $5,2 \pm 1,08$ ммоль/л с нормальным распределением, более 5,0 ммоль/л встречалось у 49,81% мужчин.

В 2011 году среднее значение ОХС было $5,18 \pm 1,12$ ммоль/л, выше 5,0 ммоль/л было у 47,1% женщин.

Таким образом, в 2007 году 51,2 % трудоспособного населения Пермского края имели холестерин крови выше целевых значений, в 2011 году этот показатель снизился до 49,27%. За пятилетний период распространенность гиперхолестеринемии имеет тенденцию к уменьшению как у мужчин с 51,4% до 49,81%, так и у женщин с 51,88% до 47,1%.

Удельный вес повышения ОХС достаточно высокий как в 2007 году 51,2%, так и в 2011 году 49,2%. Наблюдается общая динамика в распространении гиперхолестеринемии в зависимости от возраста. С возрастом увеличивается процент лиц с гиперхолестеринемии.

Таблица 3.19

Динамика гиперхолестеринемии в зависимости от пола
и возраста за пятилетний период

	Мужчины (n=2880)		Женщины (n=1828)		Всего (n=4708)	
Возраст	2007	2011	2007	2011	2007	2011
18-24 (n=179)	30%	36,4% ¹	12,8% ²	11% ²	31,5%	41,4%
25-34 (n=750)	35,1%	29,6% ¹	28,7% ²	16,4% ^{1,2}	33,8%	26,1% ¹
35-44 (n=1231)	45,0%	48,5% ¹	42,3%	40,8% ²	43,9%	45,2% ¹
45-54 (n=1863)	55,9%	57,4%	59,9% ²	54,6% ^{1,2}	58,1%	56,2%
55-64 (n=685)	59,5%	55,1% ¹	69,4% ²	73,6% ^{1,2}	62,2%	59,5%
18-64 (n=4708)	51,4%	49,81%	51,8%	47,1% ^{1,2}	51,2%	49,2% ¹

¹ p<0,05 (точный тест Фишера) между годами;

² p<0,05 (точный тест Фишера) между полами;\

Удельный вес повышения ОХС достаточно высокий как в 2007 году 51,2%, так и в 2011 году 49,2%. Наблюдается общая динамика в распространении гиперхолестеринемии в зависимости от возраста. С возрастом увеличивается процент лиц с гиперхолестеринемии.

Распространенность гиперхолестеринемии снизилась в 2011 году за счет уменьшения ее распространенности в возрасте 25-34 и 45-64 года. Однако у молодых лиц 18-24 лет наблюдается тенденция к увеличению распространенности. Возможно, данные процессы обусловлены увеличением среди молодых показателя курения. Среди мужского населения в целом наблюдается тенденция к снижению распространенности гиперхолестеринемии, с 51,4% до 49,81%, однако различия не являются статистически значимыми. В женской популяции также наблюдается значимое снижение распространенности гиперхолестеринемии с 51,8% до 47,1%. В целом, распространенность гиперхолестеринемии в 2011 году незначительно, но достоверно уменьшилась. Имеются гендерные различия, у мужчин распространенность лидирует в младших группах, то у женщин значимое превышение именно в период наступления менопаузы 45-64 года.

Средний показатель общего холестерина крови с возрастом увеличивается как у мужчин, так и у женщин (рис 3.13, 3.14).

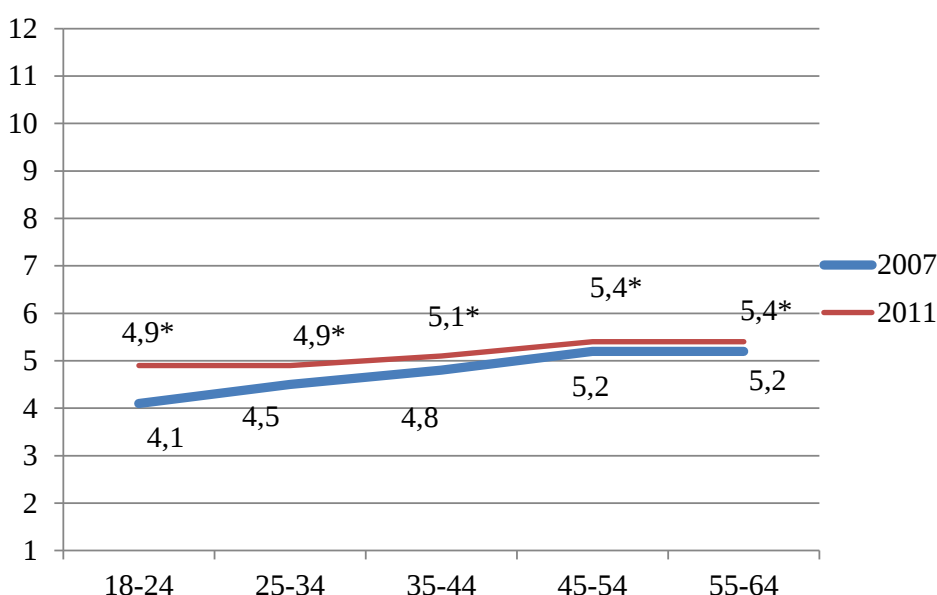


Рис 3.13 Динамика ОХС среди мужчин за пятилетний период в зависимости от возраста; * $p < 0,05$ (точный тест Фишера) различия между годами.

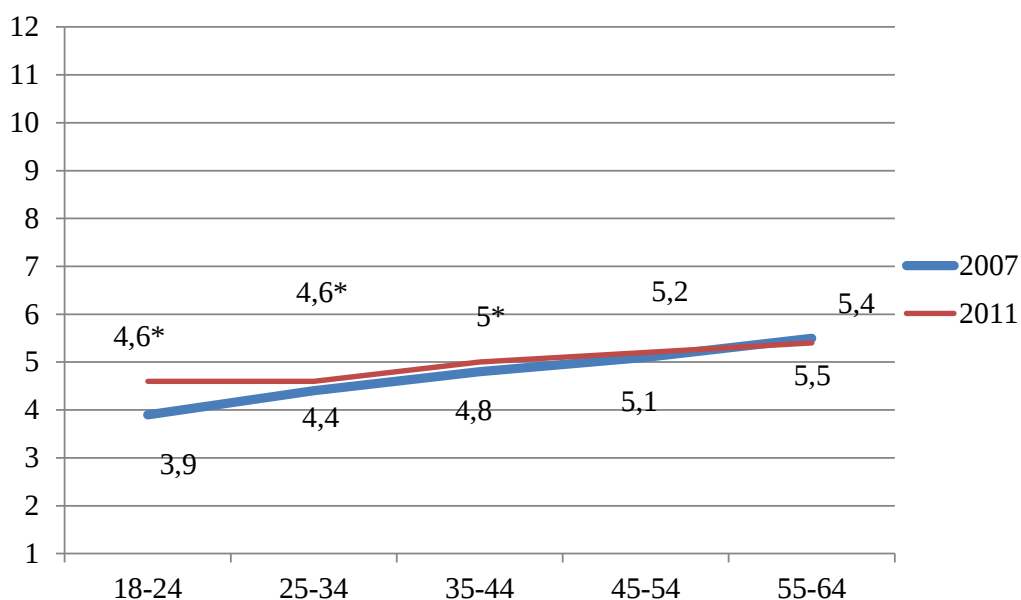


Рис 3.14 Динамика ОХС среди женщин за пятилетний период в зависимости от возраста; * $p < 0,05$ (точный тест Фишера) различия между годами.

У мужчин в возрасте от 18 до 44 лет наблюдается рост показателя. В целом в мужской популяции наблюдается тенденции к повышению цифр с 5,00 ммоль/л в 2007 году до 5,23 ммоль/л в 2011 году.

Повышение в женской популяции обусловлено изменениями в возрастных группах 25-44 года, (рис 3.14).

В целом ОХС кров у работающего населения за пятилетний период повысился с 5,00 ммоль/л в 2007 году до 5,18 ммоль/л в 2011 году.

В 2011 году при проведении корреляционного анализа выявлено, что показатель ОХС имеет отношения с возрастом 0,21; с полом 0,86; ИМТ 0,7; уровнем глюкозы 0,78; ТТГ 0,98; уровнями САД 0,10 и ДАД 0,1.

При проведении анализа множественной регрессии при $R = 0,81$ наиболее значительный вклад вносит возраст $\beta = 0,88$; пол $\beta = 0,24$; ИМТ $\beta = 0,43$; глюкоза $\beta = 0,45$; ТТГ $\beta = 0,25$; САД $\beta = 0,08$. В женской популяции более выражен вклад ИМТ $\beta = 0,67$ и ТТГ $\beta = 0,34$. У мужчин возраст $\beta = 0,92$.

Нами были сформированы группы по целевому уровню общего холестерина в популяции ≤ 5 ммоль/л. По этому признаку мы решили проанализировать взаимосвязь с ИМТ (таб.3.10).

Таблица 3.10

Сравнение среднего значения ИМТ в 2011 году в зависимости от уровня ОХС у мужчин

	Мужчины (n=2880)		Женщины (n=1828)		Всего (n=4708)	
Возраст	≤ 5 ммоль/л	>5 ммоль/л	≤ 5 ммоль/л	> 5 ммоль/л	≤ 5 ммоль/л	> 5 ммоль/л
18-24 (n=179)	24,99 $\pm$ 5, 75	22,70 $\pm$ 3,25 1	21,43 $\pm$ 2,9 7	24,91 $\pm$ 2,96 1,2	22,97 $\pm$ 3,2 7	24,12 $\pm$ 5,37 1
25-34 (n=750)	25,48 $\pm$ 3, 82	25,30 $\pm$ 3,61	21,95 $\pm$ 6,2 3	23,62 $\pm$ 2,88 1,2	24,82 $\pm$ 4,9 0	24,66 $\pm$ 3,71 1
35-44 (n=1231)	26,75 $\pm$ 4, 84	26,87 $\pm$ 5,40	25,29 $\pm$ 4,5 1	25,97 $\pm$ 5,85	26,17 $\pm$ 4,7 6 ¹	26,57 $\pm$ 5,56
45-54 (n=1863)	27,24 $\pm$ 6, 52	27,42 $\pm$ 5,80	27,87 $\pm$ 4,8 5	28,89 $\pm$ 6,67 1,2	27,53 $\pm$ 5,8 1	28,03 $\pm$ 6,22
55-64 (n=685)	27,28 $\pm$ 4, 83	27,99 $\pm$ 5,62	28,82 $\pm$ 4,3 2	29,58 $\pm$ 5,06 1,2	27,60 $\pm$ 4,8 1	28,03 $\pm$ 5,75 1
18-64 (n=4708)	26,53 $\pm$ 5, 25	26,75 $\pm$ 5,37	25,95 $\pm$ 5,4 0	27,57 $\pm$ 6,37 1	26,32 $\pm$ 5,3 1	27,01 $\pm$ 5,72 1

¹ $p < 0,05$ (тест Манна-Уитни) между уровнями ОХС; ² $p < 0,05$ (тест Манна-Уитни) между полами;

Во всех возрастных группах обоих полов ИМТ больше с высоким уровнем общего холестерина крови, однако, у мужчин различия в группах по уровню холестерина не являются значимыми, женщин изменения более явные (таб.3.10).

Таким образом, помимо того, что с возрастом увеличивается удельный вес населения с избыточной массой тела, резко увеличивается доля лиц с ожирением и у этих пациентов имеется повышение ОХС выше целевых значений, особенно среди женщин.

В 2011 году по согласованию с работодателями дополнительно были проанализированы биохимические показатели, включающие ЛПНП и триглицериды, глюкоза, мочевая кислота, креатинин (таб. 3.11).

Таблица 3.11

Дополнительные биохимические показатели крови в 2011 году

Показатели	Мужчины (n=2880)	Женщины (n=1828)	Всего (n=4708)
ЛПНП, ммоль/л	4,37±2,3	3,21±2,6 ¹	3,63±1,2
ЛПВП, ммоль/л	0,98±0,6	1,2±0,8 ¹	1,1±0,7
ТГ, ммоль/л	1,79±1,49	1,36±2,9 ¹	1,64±2,64
Креатинин, мкмоль/л	76,23±31,98	72,65±22,5 ¹	74,99±29,2
Глюкоза, ммоль/л	5,56±1,23	5,39±1,12 ¹	5,49±1,2
Мочевая кислота, мкмоль/л	268,73±93,0	233,35±69,1 ¹	256,14±86,8

¹ p<0,05 (тест Манна-Уитни) между полами;

Имеется разница в показателях липидного, пуринового и углеводного обмена с превышением мужских показателей.

Имеется превышение среднего уровня ЛПНП у мужчин в 2011 году, согласно современным руководствам целевой уровень у здоровых 3,0 ммоль/л, $4,37 \pm 2,3$ ммоль/л.

Показатель ЛПНП связан с курением $r=0,21$; мочевой кислотой - 0,27. Уровень триглицеридов связан с ИМТ 0,10; курением 0,10; глюкозой 0,14. Уровень гликемии с возрастом $r=0,21$ и ИМТ 0,09.

При проведении корреляционного анализа среди всего населения выявлены взаимосвязи креатинина с возрастом $r=0,09$; курением 0,23; ЛПНП -0,19; мочевой кислотой 0,21; ТГ -0,11; глюкозой 0,10.

В мужской когорте хотелось бы выделить взаимосвязи ЛПНП с возрастом 0,21; объемом талии 0,41; курением 0,1; креатинином -0,42; мочевой кислотой -0,38. ТГ имеют отрицательную взаимосвязь с мочевой кислотой -0,55 и креатинином -0,64. Уровень глюкозы с возрастом $r=0,10$; ИМТ 0,16; курением -0,1; ОХС 0,1; мочевой кислотой 0,23.

У женщин следует обратить внимание, связи между ЛПНП и возрастом не обнаружено. Имелась положительная взаимосвязь с курением $r=0,21$, а отрицательная с креатинином -0,19 и мочевой кислотой -0,27. Глюкоза с возрастом 0,21; ИМТ 0,09 и курением -0,10; а также креатинином 0,10. Уровень триглицеридов был связан только с ИМТ 0,4.

Таким образом, у трудоспособного населения уровень ЛПНП превышает целевые значения, особенно у мужчин. Имеются половые различия, как в липидном, так и углеводном и пуриновом обмене, с лидированием мужских показателей.

3.5. Динамика показателя тиреотропного гормона за пятилетний период

В 2007 году распределение показателей тиреотропного гормона у населения Пермского края в целом не подчиняются закону нормального

распределения при среднем уровне 1,59 [0,89; 2,89] мкМЕ/мл., превышавшее значение 4 мкМЕ/мл, встречалось у 3,1%.

У мужчин распределение не подчинялось закону нормального распределения при уровне ТТГ 1,58 [0,98; 3,56] мкМЕ/мл, превышавшее значение 4 мкМЕ/мл, встречалось у 3,3%. У женщин не подчинялось закону нормального распределения при уровне 1,61 [0,78; 2,45] ± мкМЕ/мл, при этом более 4 мкМЕ/мл встречалось у 2,9% у женщин.

Уровень ТТГ в 2011 году составил 1,91 [0,97; 3,170] мкМЕ/мл, превышавшее значение 4 мкМЕ/мл, встречалось у 9,7% у лиц трудоспособного возраста. У мужчин ТТГ-1,81 [0,68; 2,78] мкМЕ/мл, более 4 мкМЕ/мл, встречалось у 10,3% в мужской популяции. У женщин ТТГ- 2,09±3,00 мкМЕ/мл, более 4 мкМЕ/мл выявлено у 8,3%.

Таким образом, за пятилетний период имелась отрицательная динамика по выявлению гипотиреоза с 3,1% до 9,7%, при этом у мужчин рост с 3,3% до 11%, а у женщин с 2,9% до 8,3%.

При анализе половых отличий следует обратить внимание на то, что у мужчин распространенность гипотиреоза особенно в 2011 году выше, что возможно обусловлено тем, что женщины чаще обращаются за медицинской помощью с вопросами, связанными с репродуктивным периодом и у них контролируются тироидные гормоны. Достоверно ТТГ превышает рекомендованный уровень у женщин выше только в старшей возрастной группе 55-64 лет.

В 2011 году при проведении корреляционного анализа выявлено, что ТТГ имеет отношения с возрастом 0,45; с полом 0,98; ИМТ 0,69; уровнем глюкозы 0,99, уровнем САД 0,34.

При проведении анализа множественной регрессии выявлено при R 0,62 наиболее значительный вклад вносит возраст пол $\beta = 0,29$; возраст $\beta = 0,21$.

Таким образом, можно говорить о значимой распространенности патологии щитовидной железы в йодефицитном регионе, и о необходимости контроле показателей функции, особенно у лиц старших возрастных групп.

Таблица 3.12

Динамика выявления гипотиреоз в зависимости от пола и возраста
за пятилетний период

	Мужчины (n=2880)		Женщины (n=1828)		Всего (n=4708)	
	2007	2011	2007	2011	2007	2011
Возраст						
18-24 (n=179)	0%	8,1%	0%	3,8% ²	0%	7,9%
25-34 (n=750)	0%	7,4% ¹	1,7%	6,2% ²	1,5%	7,1% ¹
35-44 (n=1231)	1,7%	8,5% ¹	3,3%	6,5% ¹	2,3%	7,8% ¹
45-54 (n=1863)	4,6%	12,1%	3,3%	9,0% ^{1,2}	3,4%	10,3% ¹
55-64 (n=685)	3,2%	11,0% ¹	4,2%	12,2% ²	3,8%	11,7% ¹
18-64 (n=4708)	3,3%	10,3% ¹	2,9%	8,3% ^{1,2}	3,1%	9,7% ¹

¹ p<0,05 различия между годами;

² p<0,05 различия между полами.

Резюме: наблюдается высокий процент распространенности модифицируемых факторов риска ССЗ среди работающего населения. При этом у мужского населения лидируют: курение, гиперхолестеринемия, избыточная масса тела и артериальная гипертензия,

у женского – избыточная масса тела, гиперхолестеринемия и артериальная гипертензия.

Имелась отрицательная динамика по повышению уровней АД за пятилетний период: САД в 2007 году составил $126,0 \pm 16,1$ мм рт. ст., ДАД $79,5 \pm 14,0$ мм рт.ст., в 2011 году $128,5 \pm 36,0$ мм рт.ст. и $84,7 \pm 32,0$ мм рт.ст. Аналогичная ситуация в группах мужчин и женщин с отрицательной пятилетней динамикой.

Рост АГ составил с 27,6% до 37,6% работающих лиц, как среди мужчин с 28,8% до 39,8%, так и женщин с 19,7% до 34,4%.

Количество курящих выросло на 19,4%, с 28,8% до 48,2%. Количество курильщиков достоверно повысилось в когорте 18-24 лет. За пять лет количество курящих мужчин выросло с 42,9% до 61,8%, у женщин рост составил более 20%.

В динамике у населения ИМТ почти не изменился в 2007 году – $26,44 \pm 4,44$ кг/м², при этом 59,3% населения имело различные степени избыточной массы тела, а в 2011 году ИМТ – $26,57 \pm 5,42$ кг/м², у 58,4% различные степени избыточной массы тела. В 2007 году у мужчин – $25,96 \pm 3,8$ кг/м², различные степени избыточной массы тела встречаются в 54% случаев. А в 2011 году у мужчин – $26,55 \pm 5,22$ кг/м², различные степени избыточной массы тела встречаются в 59,2% случаев. У женщин в 2007 году $27,0 \pm 5,1$ кг/м², различные степени избыточной массы тела – 62,1% случаев. В 2011 году $26,9 \pm 5,8$ кг/м², а различные степени избыточной массы тела встречались в 56,9% случаев. За пятилетний период показатель снизился с 59,3% до 58,4% среди населения Пермского края. При этом среди мужчин распространенность избыточной массы тела и ожирения увеличилась. У женщин наблюдается некоторое снижение распространенности.

В 2007 году 51,2 % населения Пермского края имели холестерин крови выше 5,0 ммоль/л, в 2011 году этот показатель снизился до 49,27%.

Распространенность гиперхолестеринемии имеет тенденцию к уменьшению как у мужчин с 51,4% до 49,81%, так у женщин с 51,88% до 47,1%.

За пятилетний период имелась отрицательная динамика по выявлению гипотиреоза с 3,1% до 9,7%, при этом у мужчин рост с 3,3% до 11%, у женщин с 2,9% до 8,3%.

В заключении, в таб. 3.13 представлен клинико-метаболический портрет работающего респондента на территории Пермского края, как мужчины, так и женщины с выделением определенных ФР ССЗ.

Таким образом, в клинико-метаболической портрете работающего на территории Пермского края мы видим лидирование модифицируемых факторов риска ССЗ таких как, курение и повышение ЛПНП, избыточная масса тела. При этом женское населения имеет низкий уровень риска по системе PROCAM с 10- летним риском ССЗ или ССО 2,0, а мужское имеет повышенный риск равный 8,0.

Таблица 3.13

Клинико-метаболический портрет респондента, работающего
на предприятиях Пермского края

Показатель	Мужчина	Женщина	Население
Возраст	41 год	43 лет	42 лет
Уровень АД, мм рт. ст.	130/86	126/83	128 /84
Индекс массы тела	26,55 ±5,22	26,65±5,85	26,57 ±5,42
Курение	61% могут курить	20% могут курить	48% могут курить
ОХС, ммоль/л	5,2±1,08	5,18±1,01	5,18±1,12
ЛПНП, ммоль/л	4,37±2,3	3,21±2,6	3,63±1,2
ЛПВП, ммоль/л	0,98±0,6	1,2±0,8	1,1±0,7

ТГ, ммоль/л	1,79±1,49	1,36±2,9	1,64±2,64
Креатинин, мкмоль/л	76,23±31,98	72,65±22,5	74,99±29,2
Глюкоза, ммоль/л	5,56±1,23	5,39±1,12	5,49±1,2
ТТГ, мМЕ\мл	1,81±2,72	2,09±3,00	1,91±2,82
Мочевая кислота, мкмоль/л	268,73±93,0	233,35±69,1	256,14±86,8
Риск PROCAM, %	43±4,5 (10 летний риск 8,0)	22±5,4 (10 летний риск 2,0)	33±5,6 (10 летний риск 3,0)

Следует обратить внимание, что у работающих мужчин имеются следующие изменения показателей: ЛПНП до 4,6 ммоль/л (рекомендованный уровень до 3,5 ммоль/л), глюкоза до 5,56 ммоль/л (рекомендованный уровень 5,5 ммоль/л) и наличие курения в 61%.

Таким образом, профилактические мероприятия среди работающего населения должны быть направлены на коррекцию модифицируемых факторов риска с целью уменьшения 10-летнего риска развития ССЗ или ССО. У мужчин требуется обратить внимание, как на курение, так и на углеводный и липидный обмен, у женщин больше на коррекцию избыточной массы тела и курения.

ГЛАВА 4. ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ЖЕНЩИН С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И БЕЗ НЕЕ

4.1. Гормональные и биохимические показатели

При анализе данных в зависимости от менструального цикла (МЦ) и наличия ИБС были сформированы 4 группы: 1 - женщины с ИБС с сохраненным МЦ; 2 - женщины с ИБС в постменопаузе; 3 – женщины без ИБС с МЦ; 4 - женщины без ИБС в постменопаузе.

Сравнительная оценка наличия и распространенности у женщин факторов риска ИБС, представлены в таблице 4.1.

Среди здоровых курящих женщин, меньше на 6%, чем среди пациентов. Анализируя ситуацию, оказалось, что разница еще больше, так как женщины с ИБС, когда появлялись первые признаки ССЗ, прекращали использование сигарет, а в сразу же считали себя некурящими.

Стоит обратить внимание на высокую распространенность гипертонии на фоне ИБС (таб. 4.3), особенно у женщин в постменопаузе. При этом уровни САД и ДАД представлены ниже (таб. 4.2). Курения было в группах: 1 группа – 25% (22 чел.); 2 группа – 15,5% (23 чел.); 3 группа - 15,1% (5 чел.); 11% (6 чел.).

В основной группе ведущие факторы риска, такие как наследственность, избыточный вес и изменений в липидном профиле, в группе сравнения - избыточный вес.

Наибольшая распространенность АГ была у женщин с ИБС в период постменопаузы до 40 %, но следует обратить внимание и на женщин с ИБС и сохраненным МЦ в 33% (таб. 4.3).

Таблица 4.1

Характеристика факторов риска ИБС

Факторы риск	Основная группа (n=237)	Группа сравнения (n=89)	p (тест Фишера)
Избыточная масса тела, включая ожирение	150 (63%)	40 (45%)	0,00
Отягощенная наследственность	180 (76%)	18 (21%)	0,00
Артериальная гипертензия	90 (38%)	25 (28%)	0,02
Нарушение липидограммы	175 (74%)	30 (34%)	0,00
Курение	45 (19%)	11 (13%)	0,18

Таблица 4.2

Уровни АД

Показатели	Основная группа (n=237)		Группа сравнения (n=89)	
	1 группа (n=89)	2 группа (n=148)	3 группа (n=33)	4 группа (n=54)
САД	138,34±13,59	137,45±15,42	133,67±13,34	135,07±12,66
ДАД	87,34±12,34	86,23±11,09	84,05±11,06	85,15±10,13 ¹

¹ p<0,05 различия внутри группы;

² p<0,05 различия между группами.

При анализе показателей акушерско-гинекологического анамнеза выделен группа с ИБС и сохраненным МЦ: большая частота наличия бесплодия и СПКЯ в 32%, заболевания яичников в 23,5% и позднего гестоза в 47 % (таб. 4.4).

Таблица 4.3

Распространенность АГ в группах

Показатели	Основная группа (n=237)		Группа сравнения (n=89)	
	1 группа (n=89)	2 группа (n=148)	3 группа (n=33)	4 группа (n=54)
Нормотензия	66% (59 чел.)	60% ¹ (88 чел.)	72% ² (24 чел.)	70% ² (38 чел.)
АГ	33% (30 чел.)	40% ¹ (60 чел.)	27% ² (9 чел.)	30% ² (16 чел.)

¹ p<0,05 различия внутри группы;

² p<0,05 различия между группами.

Выявлено, что объем талии превышает рекомендованный уровень 80 см, но при этом в группе сравнения у женщин с МЦ он составил $89,93 \pm 17,5$, а у женщин ИБС и без МЦ $100,45 \pm 18,26$ см ($p < 0,05$). Значимых отличий по показателю объема талии между менопаузальными женщинами выявлено не было, можно предположить. Наибольший показатель ОТ/ОБ был во 2 группе женщин. Основной вклад в формирование андроидного ожирения вносит именно наличие менопаузы, а у женщин с ИБС, также оказывает влияние повышенный уровень свободного тестостерона. При проведении корреляционного анализа в группе ИБС без МЦ выявлена взаимосвязь ОТ/ОБ с индексом свободного тестостерона 0,4 ($p < 0,05$), уровнем инсулина 0,45 и лептина 0,67 ($p < 0,05$), эстрадиола -0,2 ($p < 0,05$), кортизола 0,3 ($p < 0,05$). В группе ИБС с МЦ с индексом свободного тестостерона 0,32.

Сравнительный анализ данных по типу ожирения у пациентов до и после менопаузы с ишемической болезнью сердца и без ИБС показаны на рисунке 4.1.

Показатели акушерско-гинекологического анамнеза

Показатели	Основная группа (n=237)		Группа сравнения (n=89)	
	1 группа (n=89)	2 группа (n=148)	3 группа (n=33)	4 группа (n=54)
Количество родов	1 (1;3)	2 (1;4) ¹	2 (1;4)	2 (1;4)
Бесплодие, в т.ч. СПКЯ	29(32%)	21(14%) ¹	3 (9%) ²	5 (9%) ²
Аборты	2 (1;4)	3(1;5) ¹	3 (1;5)	4 (1;7)
Выкидыши до 12 недель	12 (13%)	21(14%)	2 (6%) ²	4 (7,4%) ²
Выкидыши в позднем сроке	5(5,6%)	7(4,7%)	1(3%)	1 (1,8%) ²
Наличие раннего гестоза	39(43,8%)	48(31,7%) ¹	10(30,3%) ²	18 (33,3%) ²
Наличие позднего гестоза	42(47,1%)	49(33%) ¹	12(36,6%) ²	18 (33%) ²
Миома матки	30(33,7%)	26(17,5%)	5(15,1%)	7(12,9%)
Кисты и другие заболевания яичников	21(23,5%)	24(16,2%) ¹	4(12,1%) ²	6(11,1%) ²

¹ p<0,05 различия внутри группы; ² p<0,05 различия между группами.

Показатели антропометрии имеют отличия в группах (таб. 4.4)

Таблица 4.4

Антропометрические показатели

Показатели	Основная группа (n=237)		Группа сравнения (n=89)	
	1 группа (n=89)	2 группа (n=148)	3 группа (n=33)	4 группа (n=54)
Объем талии, см	93,49±18,61	100,45±18,26 ¹	89,93±17,5 ²	93,28±16,3 ¹
Объем бедер, см	112,16±16,15	106,28±32,07 ¹	111,63±10,6	109,06±13,6
Объем талии/объем бедер	0,83±0,10	0,91,25 ¹	0,82±0,09	0,88±0,11 ^{1,2}
ИМТ кг/м ²	29,33±4,41	30,09±5,71	28,02±4,38	29,86±4,51

¹ p<0,05 различия внутри группы; ² p<0,05 различия между группами.

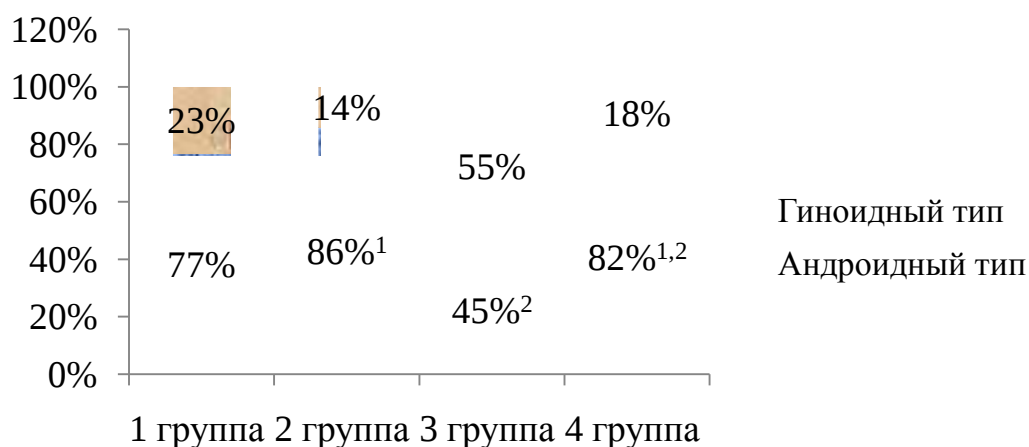


Рис. 4.1. Характеристика типов ожирения основной и группы сравнения. ¹

p<0,05 различия внутри группы; ² p<0,05 различия между группами.

Женщины, которые имеют избыточный вес, страдают от ишемической болезни сердца на 12% больше, чем в группе сравнения, и гиноидный тип ожирения в трех группах было значительно меньше, чем андроидный, и преобладал в группе сравнения у женщин с МЦ.

Средний возраст наступления менопаузы в России - 51,3 года, хотя у курящих женщин менопауза может наступить на 1,5-2 года раньше

согласно данным литературы [244], в связи с этим в основной группе респондентов при анализе показателей модифицируемых ФР ССЗ мы разделили женщин в зависимости от возраста до и после 50 лет и получили некоторые тенденции (таб.4.5)

Таблица 4.5

Антропометрические показатели в основной группе в зависимости от возраста и наличия МЦ

Показатели	Женщины ИБС с МЦ (n=89)		Женщины ИБС и постменопауза (n=148)	
	<50 лет (n=44)	≥50 лет (n=45)	<50 лет (n=55)	≥50 лет (n=93)
Возраст	43,02±3,65	52,40±2,07	43,58±3,43	54,63±3,95
Объем талии, см	94,86±16,18	92,09±20,91 ¹	105,85±15,35 ²	97,10±19,19 ^{1,2}
Объем бедер, см	112,35±13,28	111,97±19,52	111,78±32,31	102,84±31,77
Объем талии/объем бедер	0,84±0,12	0,81±0,09 ¹	0,95±0,8 ²	0,92±0,08 ^{1,2}
ИМТ кг/м ²	30,02±3,54	28,81±4,95	30,61±6,36	29,93±4,93

¹ p<0,05 различия между <50 или ≥ 50 лет;

² p<0,05 различия между сохраненным МЦ и постменопаузой.

Выявлено, что наибольший размер талии у женщин молодого возраста до 50 лет, но находящихся в менопаузе, при этом он достигает 105,85±15,35 см, что превышает рекомендованный уровень 80 см.

При проведении корреляционного анализа у женщин до 50 лет с ИБС и постменопаузой выявлена сильная взаимосвязь объема талии с показателем индекса свободного тестостерона 0,67, уровнем лептина 0,45 и инсулина 0,56. У женщин после 50 лет с ИБС в постменопаузе взаимосвязи меньшей силы с индексом свободного тестостерона 0,21;

инсулином 0,34, лептином 0,23, ($p < 0,05$). У женщин ИБС с сохраненным МЦ значимых взаимосвязей не было выявлено.

В основной группе с семейной историей по ИБС было выявлено на 50% больше, чем в группе сравнения (рис. 4.2), следует выделить женщин с ИБС с сохраненным МЦ - 81% (таб. 4.4). При выделении женщин до 50 лет количество курящих с МЦ и ИБС - 30 человек, что составило 68% из женщин до 50 лет, имеющих МЦ и ИБС.

Таким образом, модифицируемые и немодифицируемые факторы риска ССЗ, имеют более высокую распространенность у женщин с коронарной болезнью. Если у женщин ИБС в постменопаузе лидируют модифицируемые факторы риса: АГ и андронидный тип ожирения, то у женщин ИБС с МЦ немодифицируемые: отягощенная наследственность и акушерско-гинекологическая патология, а также высокий процент распространенности курения среди лиц до 50 лет. Следует отдельно выделить женщин в постменопаузе, имеющих ИБС до 50 лет с наихудшими показателями по антропометрии.

В основной группе с семейной историей по ИБС было выявлено на 50% больше (рис. 4.2), следует выделить женщин с ИБС с сохраненным МЦ с 81% (таб. 4.4).

Таким образом, модифицируемые и немодифицируемые факторы риска ССЗ, имеют более высокую распространенность у женщин с коронарной болезнью. Если у женщин ИБС в постменопаузе лидируют модифицируемые факторы риса: АГ и андронидный тип ожирения, то у женщин ИБС с МЦ немодифицируемые: отягощенная наследственность и наличие акушерско-гинекологической патологии в анамнезе.

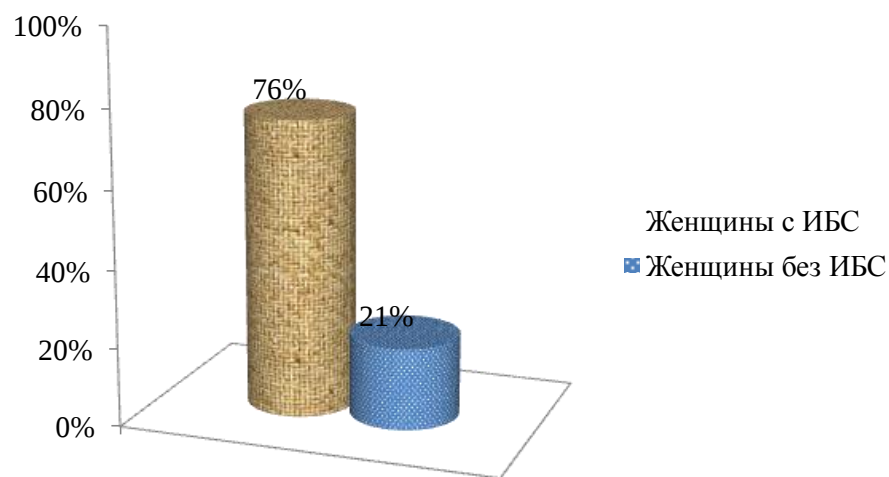


Рис. 4.2. Характеристика по отягощенному семейному анамнезу развития ИБС.

Таблица 4.4

Отягощенная наследственность

Наследственность	Основная группа (n=237)		Группа сравнения (n=89)	
	1 группа (n=89)	2 группа (n=148)	3 группа (n=33)	4 группа (n=54)
Да	81% (72 чел.)	62% ¹ (91 чел.)	19% ² (6 чел.)	23% ² (12 чел.)
Нет	19% (17 чел.)	38% ¹ (57 чел.)	81% ² (27 чел.)	77% ² (42 чел.)

¹ $p < 0,05$ различия внутри группы; ² $p < 0,05$ различия между группами.

Проводя анализ углеводного обмена, можно отметить, что число пациентов с гипергликемией без установленного сахарного диабета 2 типа в основной группе составила 34%, при том в группе сравнения

27%. Изучили индекс НОМА у пациентов с ишемической болезнью сердца и без ИБС (рис.4.3). Гиперинсулинемия в период постменопаузы, регистрировалась на фоне ИБС.

Обращает на себя внимание повышение уровня глюкозы в основной группе в период постменопаузы до 5,4 ммоль/л, в группе сравнения уровень достигает всего 5,1 ммоль/л. Наибольший индекс НОМА в 2 группе до 3,8, в 1 группе достигает 3,1, что больше показателей у здоровых женщин с МЦ.

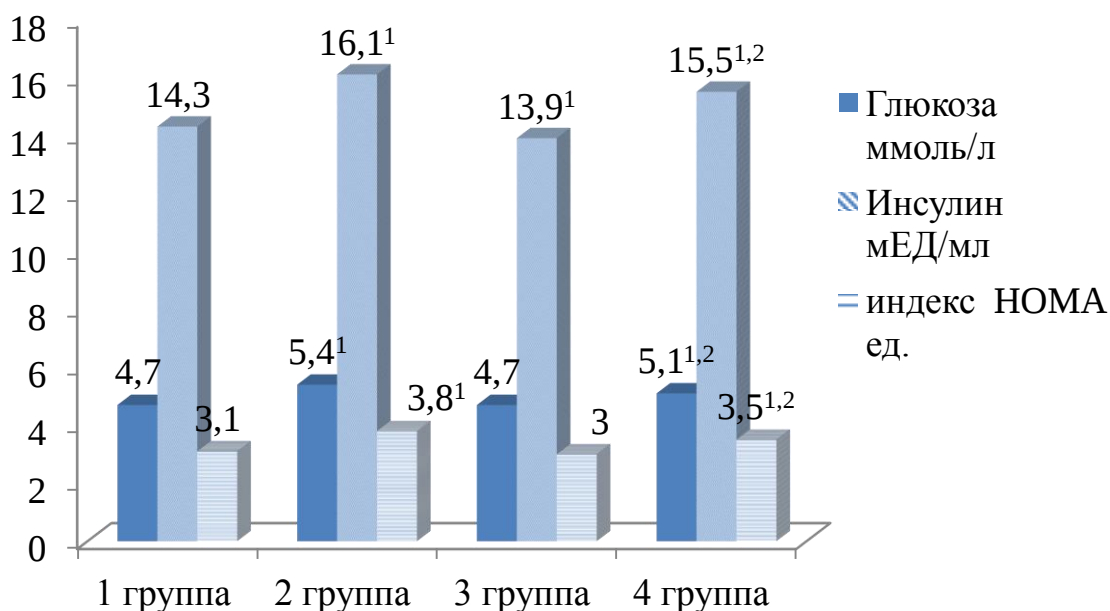


Рис. 4.3. Показатели углеводного обмена основной и группы сравнения. ¹ $p < 0,05$ внутригрупповые различия, точный тест Фишера; ² $p < 0,05$ межгрупповые различия, точный тест Фишера (сравнение пре- и постменопаузальных групп).

Таким образом, нами выявлена четкая реакция, которая проявляется существенным увеличением инсулина и глюкозы в отсутствии клинических проявлений диабета у женщин в постменопаузе.

При выделении женщин в зависимости от возраста выявлено, что имеется различия в показателях углеводного обмена (таб. 4.5).

Таблица 4.5

Показатели углеводного обмена в основной группе в зависимости от возраста и наличия МЦ

Показатели	Женщины ИБС с МЦ (n=89)		Женщины ИБС и постменопауза (n=148)	
	<50 лет (n=44)	≥50 лет (n=45)	<50 лет (n=55)	≥50 лет (n=93)
Возраст	43,02±3,65	52,40±2,07 ¹	43,58±3,43	54,63±3,95 ¹
Глюкоза, ммоль/л	5,12±0,55	5,04±0,50 ¹	5,54±1,03	5,44±1,13 ^{1,2}
Инсулин мЕД/мл	13,32±4,58	11,64±1,42 ¹	16,91±3,07	16,69±2,76 ^{1,2}
Индекс НОМА	3,09±1,3	2,62±0,49 ¹	4,25±1,44	4,14±1,52 ^{1,2}

Выявлено, что наибольшие уровни глюкозы были зафиксированы у женщин молодого возраста, но находящихся в постменопаузе и имеющих ИБС, при этом также имелся самый высокий уровень, как инсулина, так и индекса НОМА, достигающий 4,25±1,44 и превышающий показатель 3,5, что говорит о прогрессировании инсулинорезистентности. У пациенток с МЦ и ИБС индекс НОМА находился в пределах принятых норм.

У женщин основной группы с ИБС и менопаузой до 50 лет выявлены взаимосвязи показателя индекса НОМА с ЭЗВД -0,29; ТТГ 0,67; ГСПГ -0,27; ФСГ 0,67, и инсулина с уровнем ФСГ 0,39; ЭЗВД -0,31; ТТГ 0,63; лептином 0,32. У женщин с сохраненной МЦ и ИБС до 50 лет взаимосвязи индекса НОМА были выявлены с уровнем лептина 0,23, индексом свободного тестостерона 0,21(p<0,05),. У женщин после 50 лет ИБС и постменопаузой инсулин был взаимосвязан с ЭЗВД – 0,34(p<0,05), и количеством приступов стенокардии за сутки 0,23(p<0,05),.

Таким образом, выявлены наибольшие уровни инсулина и индекса НОМА у женщин, находящихся в менопаузе с ишемической патологией.

Постменопаузальный период характеризуется повышением уровня мочевой кислоты (рисунок 4.4). Меньший процент женщин группы сравнения, как с МЦ, так и постменопаузе, имеют повышение мочевой кислоты. Следует обратить внимание, что на фоне ИБС в постменопаузе данный показатель достигает 35% со значимой разницей. Но и у пременопаузальных женщин 1 группы в 26% случаев выявлено повышение мочевой кислоты, как одного из модифицируемых ФР ССЗ. Эти изменения обусловлены влиянием эстрадиола на процессе канальцевого вывода уратов с мочой, и тем самым увеличение их почечного клиренса.

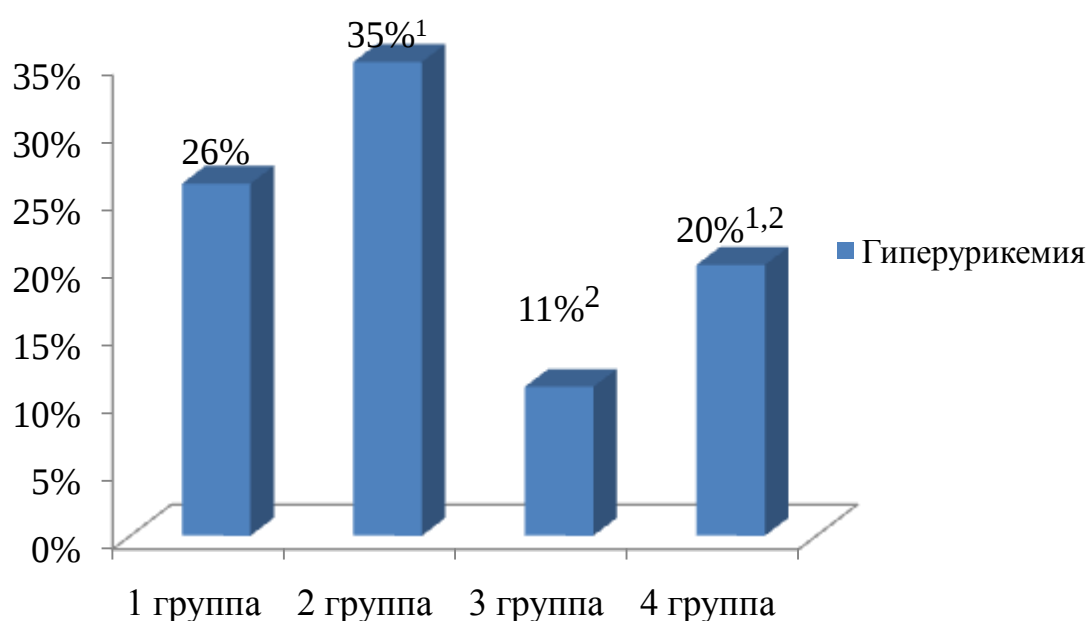


Рис. 4.4. Наличие гиперурикемии в группах. ¹ $p < 0,05$ внутригрупповые различия, точный тест Фишера; ² $p < 0,05$ межгрупповые различия, точный тест Фишера (сравнение пре- и постменопаузальных групп)

Таким образом, у женщин ИБС в большем проценте случаев выявляется гиперурикемия, даже при наличии менструального цикла.

Таблица 4.6

Уровень мочевой кислоты

Показатель	Основная группа (n=237)		Группа сравнения (n=87)	
	1 группа (n=89)	2 группа (n=148)	3 группа (n=33)	4 группа (n=54)
Мочевая кислота мкмоль/л	326,6 ±14,56	343,6 ±28,78 ¹	303,6 ±18,67	334,56 ±29,87 ^{1,2}

¹ p<0,05 внутригрупповые различия, тест Манна Уитни

² p<0,05 межгрупповые различия, тест Манна Уитни

В группе ИБС мы провели анализ взаимосвязей мочевой кислоты с другими показателями (таб. 4.6). Следует обратить внимание на положительную взаимосвязь с абдоминальным ожирением 0,31(p<0,05), и показателями триглицеридов 0,32(p<0,05),.

Анализ логистической регрессии показал, что уровень мочевой кислоты в сыворотке крови значительно связан с наличием эндотелиальной дисфункции после поправки на возраст (OR 1,20, 95% (ДИ от 1,03 до 1,39)

Таблица 4.7

Взаимосвязи мочевой кислоты плазмы с другими показателями

Параметры	R	p
ОТ/ОБ	0,31	0,05
ИМТ	0,29	0,04
ИММЛЖ	0,09	0,67
ХС ЛПНП	0,18	0,02
ХС ЛПВП	-0,05	0,76
ТГ	0,32	0,01
Глюкоза	0,31	0,01
ИРИ	0,24	0,00
Артериальная гипертензия	0,31	0,05

Проанализированы показатели липидного обмена в группах и распределение в зависимости от нарушения липидограммы (табл. 4.8. и 4.9).

Таблица 4.8

Показатели липидного обмена

Показатели	Основная группа (n=237)		Группа сравнения (n=89)	
	1 группа (n=89)	2 группа (n=148)	3 группа (n=33)	4 группа (n=54)
ОХС	6,21 ±0,71	6,8 ±1,02 ^{1,2}	5,2 ± 0,98	5,8 ± 0,98 ^{1,2}
ЛПВП	1,01 ±0,13	0,87 ±0,12 ^{1,2}	1,3 ±0,23	1,21 ±0,45 ^{1,2}
ЛПНП	4,1±0,78	4,8 ± 0,82 ^{1,2}	3,1 ± 0,54	3,6 ±0,78 ^{1,2}
ТГ	1,9 ±0,46	2,4 ±0,76 ^{1,2}	1,51 ±0,29	1,79 ±0,51 ^{1,2}

¹ p<0,05 внутригрупповые различия, тест Манна Уитни

² p<0,05 межгрупповые различия, тест Манна Уитни

Таблица 4.9

Нарушения показателей липидного спектра

Показатели	Основная группа (n=237)		Группа сравнения (n=89)	
	1 группа (n=89)	2 группа (n=148)	3 группа (n=33)	4 группа (n=54)
ОХС	25(28%)	99(67%) ^{1,2}	8(24%) ¹	17(31%) ^{1,2}
ЛПВП	12(13%)	35(30%) ^{1,2}	4(12%) ¹	9(16%) ^{1,2}
ЛПНП	40(46%)	84(57%) ^{1,2}	5(15%) ¹	15(27%) ^{1,2}
ТГ	32(36%)	65(45%) ^{1,2}	5(15%) ¹	10(18%) ^{1,2}

¹ p<0,05 внутригрупповые различия, тест Манна Уитни

² p<0,05 межгрупповые различия, тест Манна Уитни

Наиболее яркие изменения в липидном профиле у женщин с ИБС, особенно в группе 2. Характеризуется увеличением общего холестерина, холестерина ЛПНП, ТГ и снижение холестерина ЛПВП. У практически здоровых женщин, в связи с гормональными изменениями, которые начались в пременопаузе и постменопаузе ухудшается, есть аналогичная тенденция, с увеличением фракций липидов атерогенного воздействия и снижение антиатерогенного фракции.

Таким образом, выявлены изменения липидного спектра, выраженные у женщин ИБС в период постменопаузы.

Проанализирован климактерический синдром в группах женщин с ИБС и без ишемической патологии (таб. 4.9).

Таблица 4.9.

Климактерические проявления

Степень тяжести	1 группа (n=89)	2 группа (n=148)	3 группа (n=33)	4 группа (n=54)
Отсутствует 0	32,6% (29)	46% (68) ¹	63%(21) ²	72% (39) ^{1,2}
Слабая 12-34	16,9% (15)	40,5%(60) ¹	15%(5) ²	20% (11) ^{1,2}
Умеренная 35-58	46,0% (41)	12,1%(18) ¹	18%(6) ²	8% (4) ^{1,2}
Тяжелая >58	4,5% (4)	1,4%(2) ¹	3%(1) ²	Не было ^{1,2}

¹ $p < 0,05$ внутригрупповые различия, точный тест Фишера; ² $p < 0,05$ межгрупповые различия, точный тест Фишера (сравнение пре- и постменопаузальных групп)

Таблица 4.10

Показатели ММИ в основной группе в зависимости от возраста и наличия МЦ

Степень тяжести	Женщины ИБС с МЦ (n=89)		Женщины ИБС и постменопауза (n=148)	
	<50 лет (n=44)	≥50 лет (n=45)	<50 лет (n=55)	≥50 лет (n=93)
Отсутствует 0	36,3% (16)	28,9% (13) ¹	36,3%(20) ²	51,6% (48) ^{1,2}
Слабая 12-34	22,7% (10)	11,1%(5) ¹	38,1%(21) ²	42% (39) ^{1,2}
Умеренная 35-58	36,3% (16)	55,5%(25) ¹	22%(12) ²	4,6% (6) ^{1,2}
Тяжелая >58	4,6% (2)	4,5%(2) ¹	3,6%(2) ²	Не было ^{1,2}

¹ $p < 0,05$ внутригрупповые различия, точный тест Фишера; ² $p < 0,05$ межгрупповые различия, точный тест Фишера (сравнение пре- и постменопаузальных групп)

При оценке показателей проявлений менопаузы - изменение индекса, которые является патологическим симптомокомплексом, в группах здоровых и женщин с ИБС, имеются различия. В группе сравнения у 63% и 72% в зависимости от МЦ вообще отсутствовали

признаки КС. На фоне ИБС только в 28% и 42,5 %. Обращает на себя внимание, что процент легкого КС в 44% у женщин с ИБС в период постменопаузы. Выявление умеренной и тяжелой степени выраженности модифицированного менопаузального индекса у больных ИБС женщин, преимущественно в пременопаузе, обусловлено перестройкой гормонального профиля, психоэмоциональных и физических реакций на изменения. При проведении корреляционного анализа в 1 группе ММИ имел отношения с возрастом $0,32(p<0,05)$, и показателями variability ритма сердца с SDNN $-0,32(p<0,05)$,; LF $0,45(p<0,05)$,; HF $-0,31(p<0,05)$,; уровнем тревоги $0,54(p<0,05)$,; во 2 группе с LF $0,21(p<0,05)$,; HF $-0,21(p<0,05)$,; уровнем депрессии $0,32(p<0,05)$,.

При разделении основной группы в зависимости от 50 летнего рубежа выявлено, что наибольшие проявления климакса имеют женщины с МЦ и ИБС при этом как до, так и после 50 лет преобладает умеренная степень тяжести до 50 лет в 36,3%, после 55,5%. При этом в период постменопаузы у женщин молодого возраста преобладает слабая в 38% и умеренная 22% степень тяжести.

Выявлено, что наибольшая распространенность вегетативных проявлений у женщин ИБС с МЦ как до достижения 50 лет, так и после, также имеются взаимосвязи показателями variability ритма сердца.

При анализе производительности половых гормонов в обеих группах, можно отметить разницу, связанную с возрастом женщин: увеличение плазменных концентраций ЛГ и ФСГ у женщин в постменопаузе, при одновременном снижении содержания эстрадиола и прогестерона (таб. 4.11).

Таблица 4.11.

Концентрации половых гормонов в плазме крови

Показатели	Основная группа (n=237)		Группа сравнения (n=89)	
	1 группа (n=89)	2 группа (n=148)	3 группа (n=33)	4 группа (n=54)
ЛГ (мМЕ/мл)	11,57±3,12	24,33±4,46 ¹	11,3±3,3	24,7±5,16 ¹
ФСГ (мМЕ/мл)	11,6±1,99	41,84±7,31 ¹	11,58±2,24	41,4±7,04 ¹
Эстрадиол (пг/мл)	79,65±13,9	11,4±5,74 ¹	105,36±14,45 ²	13,8±5,86 ^{1,2}
Прогестерон (нмоль/л)	6,39±1,18	0,6±0,78 ¹	6,12 ±1,31	0,73±0,0,77 ¹
Тестостерон нмоль/л	5,1±1,16	8,10±1,8 ¹	1,3±0,45 ²	1,71±0,43 ^{1,2}
Свободная фракция тестостерона	6,6±3,3	17,9±9,3 ¹	1,7±0,9	6,25±4,3 ^{1,2}
ДГЭА нг/мл	1,4±0,32	3,4±0,43 ¹	1,39±0,34	3,3±0,43 ¹
ГСПГ нмоль/л	89,28±11,11	23,9±3,51 ¹	76,91±11,37	27,12±4,02 ^{1,2}
Кортизол Нмоль/л	287,05±57,23	455,96±72,19 ¹	273,3±46,8 ²	376,28±79,7 ^{1,2}
Лептин мкг/л	14,3±5,7	23,13±11,0 ¹	7,9±0,58 ²	12,8±10,5 ^{1,2}

¹ p<0,05 внутригрупповые различия, тест Манна Уитни; ² p<0,05 межгрупповые различия, тест Манна Уитни (сравнение пре- и постменопаузальных групп).

При проведении корреляционного анализа выявлены значимые взаимосвязи эстрадиола: возраст -0,29(p<0,05); ЭЗВД 0,4(p<0,05); тревога -0,47(p<0,05); депрессия -0,46(p<0,05); кортизол -0, (p<0,05), 5; лептин -0,2(p<0,05); инсулин -0,3(p<0,05); САД -0,25(p<0,05); минимальное дневное САД -0,28(p<0,05); кардиальный показателем

микроциркуляции CF/СКО -0,17($p<0,05$); SDNN -0,12($p<0,05$); ЗСЛЖ -0,17($p<0,05$); СКФ почек 0,4($p<0,05$), ТКИМ ОСА -0,1($p<0,05$),.

Также выявлены значимые взаимосвязи ФСГ: ЭЗВД -0,54($p<0,05$); тревога -0,28($p<0,05$); депрессия 0,3($p<0,05$); ДГЭА 0,4($p<0,05$); лептин 0,4($p<0,05$); кортизол 0,4($p<0,05$); инсулин 0,4($p<0,05$); ТТГ 0,31($p<0,05$); глюкоза 0,57($p<0,05$); инсулин 0,28($p<0,05$); индекс НОМА 0,48($p<0,05$), СКФ почек -0,2($p<0,05$); ТКИМ ОСА 0,3($p<0,05$).

Обращает на себя внимание уровень тестостерона. Во 2 группе он достигает $8,10\pm 1,8$ нмоль/л vs $5,1\pm 1,16$ нмоль/л 1 группы. В группе ИБС при проведении корреляционного анализа выявлены значимые взаимосвязи тестостерона: возраст -0,37($p<0,05$); тревога -0,45($p<0,05$); депрессия -0,67($p<0,05$); кортизол -0,3($p<0,05$); лептин 0,6($p<0,05$); инсулин 0,4($p<0,05$).

А также значимое отличие по показателю свободного тестостерона, если в группе с МЦ и ИБС он составил $6,6\pm 3,3$, то без МЦ и ИБС $17,9\pm 9,3$, больше в 2,5 раза. Разница в группе сравнения была менее выраженная.

При этом 1 группе индекс свободного тестостерона имел взаимосвязь с ИМТ 0,61($p<0,05$); ТКИМ ОСА 0,41($p<0,05$); уровнем лептина 0,41($p<0,05$); уровнем САД 0,24($p<0,05$). Во 2 группе отрицательная взаимосвязь с возрастом -0,16($p<0,05$); показателем ЭЗВД -0,39($p<0,05$); ТКИМ ОСА 0,39($p<0,05$); тревогой 0,32($p<0,05$); депрессией 0,38($p<0,05$), лептином 0,43($p<0,05$); уровнем ОХС 0,47($p<0,05$) и кортизолом 0,24($p<0,05$).

В группе сравнения значимых корреляций выявлено не было.

Гипоэстрогения в менопаузе в сочетании со сдвиг в сторону более андрогенного гормонального профиля, как в группе сравнения, так и у больных с ИБС женщин. Увеличение в плазме крови андрогенов у женщин в период менопаузы, вызывает увеличение симпатической

активности, которые могут повысить уровень эндотелина-1 является сильным суживающим и вызывая оксидативный стресс. Эти факторы могут повлиять на АД у женщин в постменопаузе. Изменение андрогенного гормонального профиля у женщин в постменопаузе, влияет на чувствительность к инсулину, заставляя ее уменьшаться, а именно формируется инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, а затем симпатической гиперактивации и активация РААС, таким образом, порочный круг.

При разделении основной группы по возрасту в зависимости от наступления 50 летнего возраста выявлены некоторые особенности именно в концентрации тестостерона и индекса свободного тестостерона, где наибольшие уровни они достигли в группе женщин ИБС в постменопаузе до 50 лет $8,79 \pm 1,45$ нмоль/л и $18,3 \pm 4,12$ по индексу свободного тестостерона. Также по показателю ГСПГ у данной когорты в постменопаузе до 50 лет наименьший показатель до $24,14 \pm 5,12$ нмоль/л.

В этой подгруппе проведен корреляционный анализ: индекс свободного тестостерона имел сильные взаимосвязи с ИМТ 0,68; ТКИМ ОСА 0,67; уровнем лептина 0,34; уровнем САД 0,44.

Следует обратить внимание на показатель ГСПГ, который характеризует отношения эстрадиола/тестостерона. Взаимосвязи с ФРСЗ представлены в таб. 4.8. Основная функция ГСПГ состоит в том, чтобы ограничивать концентрацию свободного тестостерона в сыворотке крови, благодаря тому, что тестостерон связывается с ГСПГ с большим сродством, чем эстрадиол, поэтому при изменении его концентрации, содержание свободного тестостерона меняется в большей степени, чем свободного эстрадиола. Увеличение же концентрации ГСПГ способствует уменьшению индекса свободного тестостерона и снижению риска сердечно-сосудистой патологии, что имеет место у женщин с МЦ. Был

проведен анализ взаимосвязей ГСПГ с факторами риск ИБС в основной группе (таб. 4.11).

Исходя из полученных данных, следует, что уровень ГСПГ коррелирует как с показателями дисфункции эндотелия, так и метаболическими нарушениями и уровнем половых гормонов. Повышенная концентрация ГСПГ, является маркером более благоприятного состояния сердечно-сосудистой систем.

Таким образом, чем выше его уровень гормона, связывающего половые гормоны, тем меньше факторов ССЗ.

Таблица 4.12.

Концентрации половых гормонов в плазме крови

Показатели	Женщины ИБС с МЦ (n=89)		Женщины ИБС и постменопауза (n=148)	
	<50 лет (n=44)	≥50 лет (n=45)	<50 лет (n=44)	≥50 лет (n=45)
ЛГ, мМЕ/мл	10,3±3,4	11,87±3,24	24,7±5,16 ¹	24,33±4,46 ¹
ФСГ, мМЕ/мл	18,28±6,24	12,45±6,44	55,41±8,45	39,78±13,45 ¹
Эстрадиол, пг/мл	80,24±13,48 ²	65,42±14,91	6,54±5,01 ^{1, 2}	12,54±7,89 ¹
Тестостерон, нмоль/л	5,6±1,48 ²	4,3±3,45	8,79±1,45 ²	6,47±4,8 ¹
Свободная фракция тестостерона	5,46±4,31	6,9±3,48	18,3±4,12 ²	16,9±10,6 ¹
ДГЭА, нг/мл	1,45±0,87	1,5±0,89	4,3±0,89 ¹	3,8±0,87 ¹
ГСПГ, нмоль/л	84,12±10,54	71,14±10,56	24,14±5,12 ^{1, 2}	28,9±3,51 ¹
Кортизол, нмоль/л	373,4±57,7 ²	387,25±58,14	458,29±68,7 ^{1, 2}	420,97±64,21 ¹
Лептин, мкг/л	9,7±5,45	15,3±6,9	24,8±6,89 ^{1, 2}	22,15±7,01 ¹

¹ $p < 0,05$ внутригрупповые различия, тест Манна Уитни; ² $p < 0,05$ межгрупповые различия, тест Манна Уитни (сравнение пре- и постменопаузальных групп).

При анализе показателей кортизола и лептина можно отметить, что для ишемической болезни сердца они имеют самую высокую концентрацию в плазме. По уровню кортизола лидирует 2 группа женщин с ИБС в постменопаузе, где кортизол достигает $455,96 \pm 72,19$ нмоль/л vs $287,05 \pm 57,23$ 1 группы. Увеличение в плазме кортизола в обеих группах женщин в постменопаузе, возможно, также связано с большей распространенностью ожирения среди них. В зависимости от возраста следует выделить женщин до 50 лет с ИБС, находящихся в менопаузе, где кортизол достигает наибольших значений $458,29 \pm 68,7$ нмоль/л.

Таблица 4.11

Взаимосвязи ГСПГ с факторами риска ИБС

ГСПГ	R	P
ОХС	-0,17	<0,04
ЛПНП	-0,19	<0,01
Ф.Виллебранда	-0,27	<0,001
ФСГ	-0,72	<0,0001
ЛГ	-0,74	<0,0001
Эстрадиол	0,43	<0,001
Тестостерон	0,20	<0,01

Следует отметить, что различия по концентрации лептина. Наибольшие концентрации также в 2 группе ИБС в постменопаузе достигают $23,13 \pm 11,0$ мкг/л vs $14,3 \pm 5,7$ 1 группы, vs $12,8 \pm 10,5$ мкг/л в здоровых женщин постменопаузе. Это можно объяснить тем фактом, что женщин с ожирением среди пациентов ИБС в постменопаузе было больше, чем в группе сравнения.

Наиболее ярко прямая корреляция между концентрацией лептина в плазме с одной стороны, и показателей, отражающих степень ожирения (ИМТ; ОТ/ОБ) другой (таб.4.12). А так как у больных женщин с ИБС тип ожирения, больше андроидный, чем гиноидный, в 70% , тогда как в группе без ИБС 45 %, увеличение концентрации лептина тесно связано с этим фактором риска. Сильная корреляция между концентрацией лептина и ИМТ связано с тем, что производство этого вещества пропорциональна массе жировой ткани [315].

Таблица 4.12

Взаимосвязи лептина с факторами риска ИБС

Лептин	R	P
ОХС	0,24	<0,05
ЛПНП	0,22	<0,05
ЛПВП	-0,08	<0,05
Глюкоза	0,14	>0,05
Ф.Виллебранда	0,67	<0,001
ИМТ	0,48	<0,01
ОТ/ОБ	-0,27	<0,01
Эстрадиол	-0,28	<0,01
Тестостерон	0,42	<0,05
ИРИ	0,38	<0,001

Таким образом, повышение концентрации лептина в плазме крови, синтезируемой адипоцитами жировой ткани, свидетельствует о повышении рисков, развитие и прогрессирование ишемической болезни сердца в этих женщин.

В связи с тем, что в исследуемых группах высока распространенность избыточной массы тела и ожирения в таб. 4.13.

нами представлены данные концентраций лептина в плазме крови, ИМТ и их связь с ожирением в группах.

Увеличение лептина в плазме у женщин в постменопаузе может указывать на формирование лептинорезистентности из-за нарушений на рецепторном или пострецепторных уровнях, способствуя развитию устойчивости с формированием «лептинрезистентности».

Таким образом, выявлена разница концентраций половых гормонов и гормонов, отвечающих за основной обмен у женщин с ИБС и без нее в зависимости от наличия МЦ. Отдельно следует обратить внимание на когорту женщин с ишемической патологией, находящихся в постменопаузе до 50 лет.

Таблица 4.13

Характеристика концентраций лептина плазмы крови и ИМТ у женщин с нормальной и избыточной массой тела

Масса тела	Количество	ИМТ, кг/м ²	Лептин, мкг/л	Отношение лептин/ ИМТ
Основная группа				
Нормальная	87 (37%)	23,8± 3,4	6,9 ±0,41	0,29 ±0,02
Избыточная масса тела и ожирение	150 (63%)	31,1 ±3,4	24,7 ±1,74*	0,79 ±0,02

Группа сравнения				
Нормальная	47 (55%)	24,9± 2,2	4,9 ±0,41*	0,21 ±0,02*
Избыточная масса тела и ожирение	40 (45%)	30,1±3,4	14,3±1,74*	0,47 ±0,03*

* $p < 0,05$ достоверность различий показателей между основной и группой сравнения.

4.2. Оценка распространенности и выраженности тревожно-депрессивных расстройств основной и группе сравнения

Распространенность тревожно-депрессивной симптоматики в обеих группах прогрессировала с возрастом. Представлена распространенность в группах тревожно-депрессивной симптоматики в зависимости от наличия ИБС (рис. 4.5,4.6).

Среднегрупповые баллы по шкале тревоги: основная группа - $7,9 \pm 2,77$ vs $6,9 \pm 3,0$ группа сравнения ($p < 0,05$).

Среднегрупповые баллы по шкале депрессии: основная группа - $6,4 \pm 4,35$ vs $5,5 \pm 3,56$ группа сравнения ($p > 0,05$).

Имеются отличия между группами в зависимости от наличия менструального цикла (таб. 4.14).

Следует отметить, что значимые различия были выявлены между группами по показателю клинически выраженной депрессии, которая лидировала среди постменопаузальных женщин ИБС. При этом клинически выраженная тревога больше распространена у женщин ИБС, с сохраненным МЦ, что еще раз говорит гормональной перестройке, происходящей в организме женщины и возможно усугубляющей ИБС. Полученные данные, рекомендуют привлечение внимания первичного звена на женщин с тревожным синдромом и ишемией миокарда в среднем возрасте.

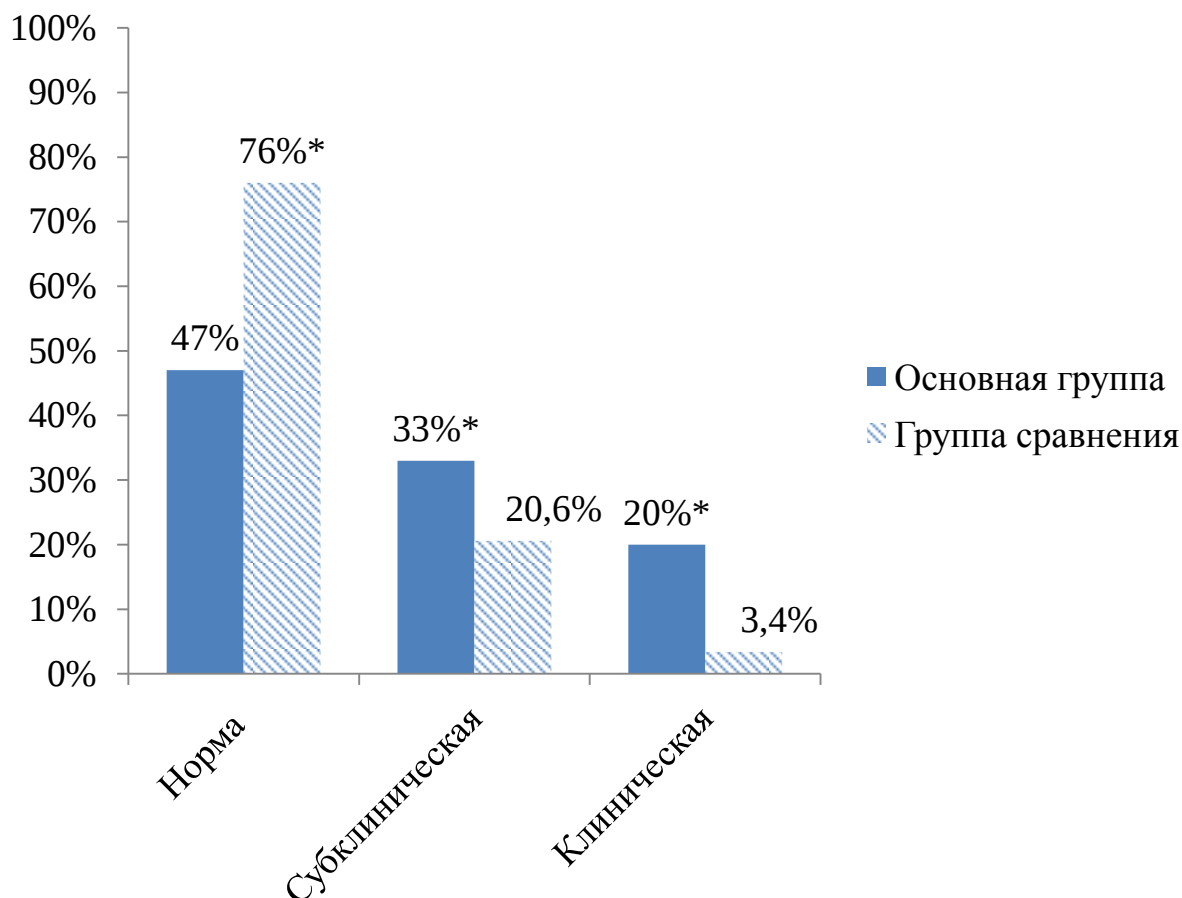
Таблица 4.14

Распространенность тревожно-депрессивного синдрома

Показатели	1 группа (n=89)	2 группа (n=148)	3 группа (n=33)	4 группа (n=54)
Тревога				
Норма	41,5% (37 чел.)	50% (74 чел.) ¹	78,9% (26 чел.) ²	84,7% (28 чел.) ^{1,2}
Субклиническая	28% (25 чел.)	36% (53 чел.) ¹	18,1% (6 чел.) ²	15,3% (5 чел.) ^{1,2}
Клиническая	30,5% (27 чел.)	14% (21 чел.) ¹	3,0% (1 чел.) ²	0% (0 чел.) ^{1,2}
Депрессия				
Норма	49,5% (44 чел.)	66,0% (92 чел.) ¹	74,1% (40 чел.) ²	78,0% (42 чел.) ²
Субклиническая	49,5% (44 чел.)	27% (40 чел.) ¹	22,4% (12 чел.) ²	18,0% (10 чел.) ²
Клиническая	1% (1 чел.)	11% (16 чел.) ¹	3,7% (2 чел.) ²	4,0% (2 чел.) ²

¹р < 0,01 - достоверность различий показателей внутригрупповые (точный тест Фишера); ²р < 0,01 - достоверность различий показателей межгрупповые (точный тест Фишера).

Тревога



* $p < 0,01$ - достоверность различий показателей между группами (точный тест Фишера)

Рис. 4.5. Уровень тревожной симптоматики основной и группе сравнения

В основной группе ИБС при проведении корреляционного анализа выявлены взаимосвязи эстрадиола с тревогой $-0,47$ и депрессией $-0,4$; ФСГ с тревогой $-0,28$ и депрессия $0,3$. В 1 группе эстрадиол с тревогой $r = -0,57$, $p < 0,0001$; во 2 группе эстрадиол с депрессией $r = -0,48$, $p < 0,005$.

Депрессия

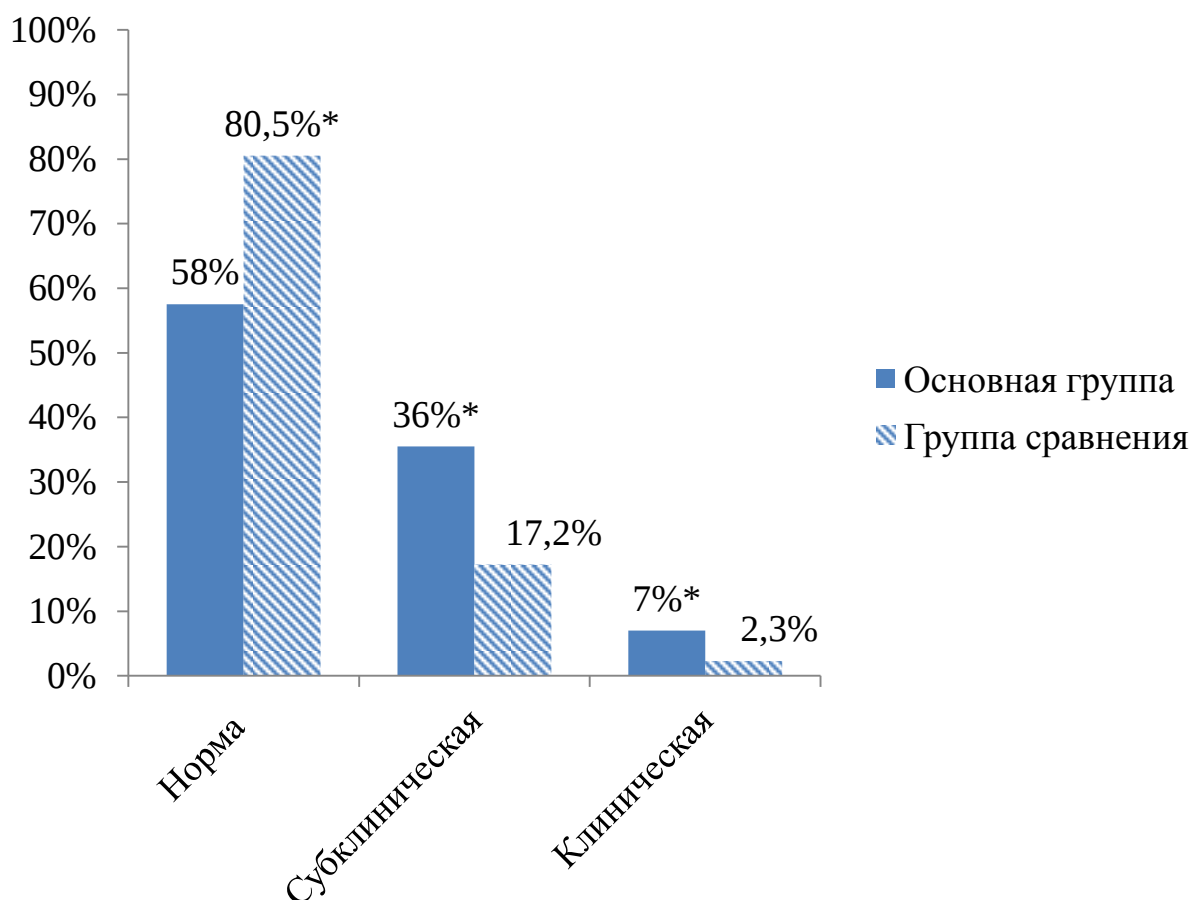


Рис. 4.6. Уровень депрессивной симптоматики основной и группе сравнения; * $p < 0,01$ - достоверность различий показателей между группами (точный тест Фишера)

Таким образом, выявлена высокая распространенность тревожно-депрессивного синдрома у женщин, имеющих ИБС, у лиц с сохраненным МЦ, преобладает клиническая тревожность до 30,5%, а в постменопаузе - клиническая депрессия до 11%.

4.3. Распространенность патологии щитовидной железы

Структурно-функциональные изменения щитовидной железы наблюдались у 18,4% обследованных женщин, имеющих ИБС. Для

оценки был использован интервал ТТГ равной 0,4 - 4,0 мМЕ/л. Наиболее распространенным изменением щитовидной железы, а именно функциональные нарушения, был гипотиреоз (ТТГ > 4,0 мМЕ / л) около 20%, как в подгруппе с МЦ, так и без него (таб.4.15)

Сравнительный анализ патологии щитовидной железы у женщин, было выявлено, что все изменения в целом встретились в постменопаузе, чем в пременопаузе (21,4% против 14,5% с ИБС, 16,2% против 10% без ИБС). Главным образом разница в функциональном состоянии щитовидной железы за счет роста частоты гипотиреоза. Различия в частоте гипертиреоза и нижней границе нормы ТТГ между группами женщин в пре- и постменопаузе были определены, при ИБС распространенность до 21,4%. Незначимо повышенные уровни АТ-ТПО выявлялась чаще у женщин в постменопаузе по сравнению с женщинами до менопаузы, которые, возможно, будет связано с возрастным фактором. Статистически значимых различий по более высокому АТ-ТПО более 150 МЕ/мл показателю не было в подгруппе ИБС, следует отметить, что в группе сравнения АТ более 150 не был выявлен.

При проведении корреляционного анализа выявлено, что показатель ТТГ у женщин с ИБС имеет значимые взаимосвязи в 1 группе с уровнем САД 0,45($p < 0,05$), ДАД 0,34($p < 0,05$), во 2 группе с уровнем ОХС 0,27($p < 0,05$), ЛПНП 0,34($p < 0,05$), ЭЗВД -0,24($p < 0,05$).

Таким образом, в отличие от пременопаузы в постменопаузе увеличилась актуальность скрининга и лечения патологии щитовидной железы, , особенно учитывая дефицита йода в нашем регионе и влияние на уровни общего холестерина, ЛПНП и АД.

Таблица 4.15

Показатели щитовидной железы у женщин основной группы,
имеющих ИБС

Показатель	1 группа (n=89)	2 группа (n=148)	3 группа (n=33)	4 группа (n=54)
ТТГ, мМЕ/мл	2,8±0,56	2,95±0,89	1,62±0,45	1,78±0,92
Эутиреоз (ТТГ 0,4 - 4,0 мМЕ/мл)	84,3%	76,3% ¹	89,1%	82,3% ^{1,2}
Гипотиреоз (ТТГ>4,0мМЕ/мл),	14,5%	21,4% ¹	10%	16,2% ^{1,2}
Гипертиреоз (ТТГ < 0,4 мМЕ/мл)	1,2%	2,3%	0,9%	1,5%
• АТ-ТПО > 40 МЕ/мл	8,9%	12,4% ¹	5,6%	9,4% ^{1,2}
• АТ-ТПО >150 МЕ/мл	4,5%	5,7%	-	-

4.4 . Оценка показателей суточного мониторингирования ЭКГ основной и группы сравнения

Наджелудочковые экстрасистолы встречаются также часто, как у больных, так и у женщин без ИБС. Но желудочковая экстрасистолия, особенно высоких градаций встречаются в основном при коронарной болезни, возможно вследствие наличия аритмогенного субстрата, в виде ишемии миокарда, обуславливающего реципрокные или очаговые триггерные нарушения ритма. Также наличие фибрилляции предсердий, только у пациенток ИБС (таб. 4.16).

Таблица 4.16

Нарушения ритма сердца

Нозологическая форма	Основная группа (n=237)	Группа сравнения (n=87)	p (точный тест Фишера)
Нет изменений	39(16,4%)	40(45,9%)	0,00
НЖЭ	75(31,6%)	27(31,0%)	0,51
Эпизоды: НЖТ	21(8,8%)	3(3,4%)	0,07
ЖЭ, LOWN I-II	91(38,3%)	21(24,1%)	0,01
ЖЭ, LOWN III-IV	17(7,1%)	1(1%)	0,00
Фибрилляция предсердий	23(9,7%)	-	0,00
AV-блокады II ст.	2(0,8%)	-	0,00
SA-блокады	5(2,1%)	-	0,00

Как отмечалось выше, у 15% пациентов, было сочетание различных типов аритмий сердца, чаще всего предсердная и желудочковая экстрасистолия. По существу преобладают одиночные экстрасистолы, в то время как локализация чаще суправентрикулярная были пременопаузе на 44,9 % по сравнению с 23,6%, разница была статистически значимой ($p = 0,00$) и желудочковая в постменопаузе ($p = 0,00$).

Частота эпизодов суправентрикулярных и желудочковых аритмий преобладали в течение дня (с 7 до 18 часов), 83,5% и 72,4% , соответственно.

В ночные периоды регистрировались на 16,5% и 27,6% , наджелудочковых экстрасистол, значительно ниже, чем частота в дневное

время. Частые экстрасистолы и короткие пароксизмы тахикардии отмечались у 28 женщин (21 наджелудочковых и желудочковых 6-х) . Короткие пароксизмы фибрилляции предсердий документально подтверждены у 23 пациентов.

Синоатриальная и атриовентрикулярная блокада были редкостью (у 7 % больных), и все эпизоды ночью, в связи с блуждающего влияния, с паузами были до 2 секунд, что не требует установки кардиостимулятора.

Количество эпизодов ишемии в день в среднем у одного пациента колебалась от 1 до 12 эпизодов, а продолжительность эпизода от 2,7 до 13 минут (таб. 4.18). Большинство эпизодов были в дневное время суток, и в соответствии с дневниками, провоцирующим фактором является эмоциональная перегрузка, особенно производственный фактор.

Таблица 4.18

Показатели ишемии у женщин с ИБС

Группы	Всего эпизодов ишемии	Максимальная продолжительность (мин)	Суммарная продолжительность за сутки (мин)
1 группа (n=89)	3,41 ± 0,71	6,43 ± 2,13	19,02 ± 5,7
2 группа (n=148)	5,34 ± 1,2*	8,1 ± 2,26	54,82 ± 7,8*

* - $p < 0,05$ - достоверность различий показателей между 1 и 2 группой.

У пациенток 1 и 2 группы имеется склонность к тахикардии, значимо выше показатель частоты сердечных сокращений и находится выше рекомендуемых значения 70 уд/мин. При проведении корреляционного анализа выявлена положительная взаимосвязь в 1 группе ЧСС с показателем ММИ 0,45($p < 0,05$), уровнем тревоги 0,32($p < 0,05$), во 2 группе с уровнем депрессии 0,34($p < 0,05$).

У женщин ИБС в постменопаузе имеет место наибольшее снижение общей вариабельности ритма сердца SDNN до 88,45±21,89 мс, так и показателя rMSSD 19,89±12,89, который отражает парасимпатическое влияние (таб. 4.19). При проведении анализа между

возрастом и показателями вариабельности сердечного ритма (SDNN, RMSSD, PNN50) найдена связь между этими параметрами (0,54; -0,21; -0,27). Обращает на себя внимание параметр вегетативного баланса в течение суток, который определяется как соотношение общего спектра низких частот к общему спектру высоких частот (LF/HF сутки: у женщин с ИБС в постменопаузе данный показатель достигает $3,24 \pm 1,23$ по сравнению с женщинами в менопаузе без ИБС - $2,16 \pm 0,87$). Полученный результат согласуется с данными временного анализа ВРС и показывает максимально. Анализа данных выявил положительную взаимосвязь в 1 группе отношения LF/HF с показателем ММИ 0,41 и уровнем тревоги 0,21 ($p < 0,05$), во 2 группе с уровнем депрессии 0,41 ($p < 0,05$) и ЭЗВД - 0,21 ($p < 0,05$).

Таблица 4.19

Показатели временного и спектрального анализа ВРС

Показатель	1 группа (n=89)	2 группа (n=148)	3 группа (n=33)	4 группа (n=54)
ЧСС, уд/мин	$86,78 \pm 5,7$	$80,05 \pm 5,67^1$	$71,18 \pm 10,2^2$	$73,45 \pm 7,8^{1,2}$
R – R, мс	$878,56 \pm 213,28$	$851,67 \pm 218,18^1$	$889,89 \pm 287,90$	$879,90 \pm 289,13^{1,2}$
SDNN, мс	$99,89 \pm 34,12$	$88,45 \pm 21,89^1$	$125,89 \pm 67,89^2$	$106,89 \pm 14,57^{1,2}$
RMSSD	$21,67 \pm 10,59$	$19,89 \pm 12,89^1$	$28,89 \pm 14,56^2$	$27,56 \pm 14,77^{1,2}$
PNN50%	$12,78 \pm 10,1$	$11,03 \pm 9,07^1$	$17,21 \pm 10,89^2$	$13,45 \pm 10,78^{1,2}$
LF	$489,78 \pm 80,02$	$506,78 \pm 93,89$	$401,98 \pm 101,5^2$	$411,98 \pm 98,67$

				1,2
HF	160,93±56,67	156,91±41,34	232,34±41,23 ²	190,91±67,81
LF/HF	3,08±0,67	3,24±1,23 ¹	1,72±0,89 ²	2,16±0,87 ^{1,2}

¹ p<0,05 внутригрупповые различия, тест Манна Уитни; ² p<0,05 межгрупповые различия, тест Манна Уитни (сравнение пре- и постменопаузальных групп).

По отношению к выраженности КС в 1 группе ММИ имел отношения с показателями вариабельности ритма сердца с SDNN - 0,32(p<0,05); LF 0,45(p<0,05); HF -0,31(p<0,05), уровнем тревоги 0,54(p<0,05); во 2 группе с LF 0,21(p<0,05); HF -0,21(p<0,05), уровнем депрессии 0,32(p<0,05). Мы проанализировали ВРС в зависимости от наличия АГ у пациенток ИБС (таб. 4.20). Наиболее выраженное снижение, как общей вариабельности ритма сердца, так и показателя отвечающего за баланс вегетативной нервной системы у женщин в постменопаузе при сочетании ИБС и АГ (SDNN 78,47±54,87 мс с достоверной разницей и показатель LF/HF 3,51±0,98).

Таким образом, при проведении анализа параметров выявлено большее количество нарушений ритма на фоне ИБС в сочетании с менопаузой, что сопровождается воспалительными реакциями и при этом имеется снижение, как общей вариабельности ритма сердца, так и влияния парасимпатического отдела ВНС. Данные процессы имеют взаимосвязь с тревожно-депрессивной симптоматикой и проявлением климактерического синдрома.

Таблица 4.20

Показатели временного анализа ВРС у женщин с ИБС в зависимости от
наличия АГ

Показатели	Группа ИБС с АГ (n=90)		Группа ИБС без АГ (n=147)	
	с сохранным МЦ (n=30)	Постменопау за (n=60)	с сохранным МЦ (n=59)	Постменопау за (n=88)
ЧСС, уд/мин	86,78±5,7	80,05 ±5,67 ¹	71,18 ±10,2 ²	73,45 ±7,8 ^{1,2}
R –R, мс	865,78±13,26	831,12±187,4 ¹ ₁	890,87±265,9 ⁷ ₂	880,13±190,1 ⁴ _{1,2}
SDNN, мс	94,66±67,56	78,47±54,87 ¹	105,78±60,76 ₂	99,89±12,89 ¹ , ₂
RMSSD	19,78±11,89	15,78±11,85 ¹	24,89±11,98 ²	21,89±13,79 ¹ , ₂
PNN50%	11,78±9,11	9,67±4,13 ¹	17,87±11,44 ²	14,67±11,71 ¹ , ₂
LF	491,45±83,12	510,89±91,78 ₁	454,78±98,51 ₂	467,98±56,89
HF	170,78±78,89	145,89±89,54	245,67±89,54 ₂	201,87±89,32
LF/HF	2,88±1,23	3,51±0,98 ¹	1,85±0,65 ²	2,32±0,87 ^{1,2}

¹ p<0,05 внутригрупповые различия, тест Манна Уитни; ² p<0,05 межгрупповые различия, тест Манна Уитни (сравнение пре- и постменопаузальных групп).

4.5. Оценка показателей нагрузочных проб основной и группы сравнения

Имеются значимые различия между женщинами в группах, как в продолжительности, так и в объеме выполненной работы (таб. 4.21). При проведении в группе сравнения почти в 33,3% случаев проба оказалась неполной, что возможно связано, как с низкой физической активностью,

так и с наличием избыточной массы тела и ожирения у некоторых женщин. Наилучший результат был у здоровых женщин с сохраненным циклом, ЧСС достигли 90% респондентов.

Пациенты 1-й группы (64%) и 2-й группы (82%) имели положительный тест. У женщин в постменопаузе, производительность хуже, чем у женщин с МЦ: продолжительность упражнения ниже $5,66 \pm 0,19$ при ИБС и $8,1 \pm 0,36$ без ИБС vs $7,51 \pm 0,21$ при ИБС и $10,4 \pm 0,39$ без ИБС, объем нагрузки меньше на 23% при ИБС и 15% без ИБС. Можно объяснить существенным изменением сердечно-сосудистой системы у женщин в постменопаузальный период. В группе 1 выявлен наибольший процент безболевых изменений ЭКГ при проведении пробы ВЭМ 14,6% vs 9,4% во 2 группе, разница статистически значимая.

В группе ИБС при проведении корреляционного анализа выявлены взаимосвязи эстрадиола с показателями объема выполненной работы - 0,54($p < 0,05$) и продолжительности пробы в минутах -0,4($p < 0,05$). Объем выполненной работы также имел отрицательную взаимосвязь с уровнем депрессии -0,23($p < 0,05$).

Таким образом, у женщин с ИБС, в период постменопаузы наиболее выраженные изменения в 89,6% положительные результаты с с ангинозными болями с изменениями сегмента ST в 70,2%. У женщин ИБС с сохраненным МЦ, лидируют безболевые изменения ЭКГ в 14,6%.

Таблица 4.21

Результаты ВЭМ-пробы

Показатель	Основная группа (n=237)		Группа сравнения (n=87)	
	1 группа (n=89)	2 группа (n=148)	3 группа (n=33)	4 группа (n=54)
Число респондентов, достигших требуемой ЧСС	16(17,9%)	15(10,1%) ¹	30(90%)	19(35,18%) ₁
Продолжительность пробы в минутах	7,51± 0,21	5,66 ± 0,19 ²	10,4± 0,39	8,1 ± 0,36 ²
Объем выполненной работы кгм/мин.	4012,6 ± 234,5	3098,1 ± 201,5 ²	5460,7 ± 276,5	4865,3 ± 231,4 ²
Результат пробы				
"положительная"	66(74,1%)	133(89,6%) ¹	0 ³	0 ³
"отрицательная"	9(10%)	7(5%)	26(78,8%)	36(66,6%) ³
"неполная"	13(14,6%)	8(5,4%) ¹	7(21,2%)	18(33,3%) ³
Выявлено:			-	-
Ангинозные боли	18(20,2%)	22(15%)		
ангинозные боли в сочетании с изменениями сегмента ST	54(60,7%)	104(70,2%) ¹		
Безболевая ишемия миокарда	13(14,6%)	14(9,4%) ¹		
Нарушение сердечного ритма	4(4,5%)	8(5,4%)		

¹ p<0,05 внутригрупповые различия, точный тест Фишера; ² p<0,05 внутригрупповые различия, тест Манна Уитни ; ³ p<0,05 межгрупповые различия, точный тест Фишера ; ⁴ p<0,05 межгрупповые различия, тест Манна Уитни

4.6. Оценка показателей эхокардиографического обследования основной и группы сравнения

Можно отметить, что сократительная способность миокарда сохранена, разницы между группами незначительная, обращает на себя внимание, внутригрупповая разница в зависимости от менструального цикла (таб. 4.22).

Индекс массы миокарда у женщин группы сравнения на 8,6% меньше, чем в основной группе: $131,06 \pm 29,1$ г/м² без ИБС vs $151,6 \pm 40,61$ г/м² при ИБС в период постменопаузы, $118,34 \pm 24,3$ г/м² без ИБС vs $131,9 \pm 31,90$ г/м² при ИБС с сохраненным МЦ ($p < 0,05$).

В группе ИБС при проведении корреляционного анализа выявлены взаимосвязи ИММЛЖ с показателями объема выполненной работы при ВЭМ $-0,23(p < 0,05)$, продолжительностью пробы в минутах $-0,21(p < 0,05)$, также уровнем САД $0,56(p < 0,05)$, ДАД $0,46(p < 0,05)$.

В связи с высокой распространённостью АГ среди пациенток ИБС, нами были проанализированы показатели ЭХОКГ в зависимости от наличия АГ (таб. 4.22)

При анализе данных в зависимости от наличия повышения АД выявлены значимые различия показателя ФВ ЛЖ у пациентов с ИБС и АГ в постменопаузе 62,41% по сравнению с ИБС и АГ в пременопаузе 63,06%, и без АГ в постменопаузе 64,00%. Наибольший ИММЛЖ зафиксирован у женщин с ИБС и АГ в постменопаузе $-154,72 \pm 39,51$ г/м².

Таким образом, наибольшие структурно-функциональные изменения сердца имеются у женщин, страдающих ИБС в сочетании с артериальной гипертонии в постменопаузальном периоде.

Показатели диастолической функции левого желудочка лучше в группе сравнения (таб. 4.22). Наименьшие показатели скорости потока Е в 2 группе $-0,64 \pm 0,71$ м/сек. Зафиксированы отличия отношения интеграла скорости ранне-диастолического наполнения Е к общему

интегралу трансмитрального потока $-0,56 \pm 0,01$ в группе пациентов без ИБС в пременопаузе до $0,60 \pm 0,08$ в группе ИБС пременопаузе, а также $0,90 \pm 0,14$ в группе ИБС в постменопаузе. Рост времени изоволемического расслабления в исследуемых группах от $66,35 \pm 0,82$ мсек в группе здоровых в пременопаузе до $102,1 \pm 5,44$ мсек у пациенток ИБС с МЦ и $104,4 \pm 6,4$ мсек у женщин с ИБС в постменопаузе.

Таблица 4.22

Параметры морфофункционального состояние левых камер сердца

Показатель	Основная группа (n=237)		Группа сравнения (n=87)	
	1 группа (n=89)	2 группа (n=148)	3 группа (n=33)	4 группа (n=54)
КА, см	$3,48 \pm 0,37$	$3,48 \pm 0,31$	$3,50 \pm 0,15$	$3,50 \pm 0,13$
ЛП, см	$3,88 \pm 0,52$	$4,00 \pm 0,51$	$3,99 \pm 0,50$	$4,00 \pm 0,50$
ТМЖП, см.	$1,04 \pm 0,20$	$1,13 \pm 0,25^1$	$1,06 \pm 0,13$	$1,10 \pm 0,10^2$
ТЗСЛЖ, см	$1,10 \pm 0,22$	$1,13 \pm 0,14$	$1,11 \pm 0,07$	$1,16 \pm 0,11^1$
КСРЛЖ, см.	$2,99 \pm 0,22$	$3,20 \pm 0,14^1$	$2,93 \pm 0,45$	$3,13 \pm 0,36^{1,2}$
КДРЛЖ, см.	$4,68 \pm 1,13$	$4,89 \pm 1,05$	$4,65 \pm 0,44$	$4,74 \pm 1,15^2$
КСОЛЖ, мл	$39,5 \pm 8,4$	$46,1 \pm 15,12^1$	$34,57 \pm 11,1$	$39,88 \pm 13,6^2$
КДОЛЖ, мл	$114,9 \pm 26,47$	$124,82 \pm 29,46^1$	$101,02 \pm 21,7$	$106,17 \pm 22,7^2$
ФВЛЖ, %	$65,1 \pm 5,15$	$63,24 \pm 7,68^1$	$65,80 \pm 9,0$	$62,57 \pm 5,5^1$
ММЛЖ, г	$238,62 \pm 55,0^1$	$262,59 \pm 71,24$ 1	$212,66 \pm 35,4$ 3	$235,07 \pm 46,41$ 1, 2
ИММЛЖ, г/м ²	$131,9 \pm 31,90$	$151,6 \pm 40,61^1$	$118,34 \pm 24,3$	$131,06 \pm 29,1^{1,2}$ 2

¹ $p < 0,05$ внутригрупповые различия, тест Манна Уитни; ² $p < 0,05$

межгрупповые различия, тест Манна Уитни

Таким образом, у лиц с ИБС, имеет место нарушение процессов активного расслабления миокарда левого желудочка. Отличались значения времени изоволемического расслабления у пациенток постменопаузы с его значительным ростом, что говорит о диастолической дисфункции и нарушении активной релаксации левого

желудочка по варианту ригидного типа диастолической дисфункции в период постменопаузы, особенно на фоне ишемической болезни

Таблица 4.21

Параметры морфофункционального состояние левых камер сердца у женщин с ИБС в зависимости от наличия АГ

Показатели	Группа ИБС с АГ (n=90)		Группа ИБС без АГ (n=147)	
	Пременопауза (n=30)	Постменопауза (n=60)	Пременопауза (n=59)	Постменопауза (n=88)
КА, см	3,51±0,43	3,50±0,41	3,46±0,29	3,46±0,29
ЛП, см	3,81±0,36	4,01±0,28 ¹	3,92±0,68	4,01±0,23
ТМЖПД, см.	1,05±0,10	1,13±0,13	1,05±0,20	1,13±0,25
ТЗСЛЖД, см	1,12±0,20	1,13±0,01 ¹	1,08±0,13 ²	1,11±0,13 ^{1,2}
КСРЛЖ, см.	3,10±0,25	3,29±0,35 ¹	2,98±0,78	3,18±0,80
КДРЛЖ, см.	4,75±0,54	5,08±0,52 ¹	4,72±1,23	4,8±1,07
КСОЛЖ, мл	38,5±7,75	44,6±11,7 ¹	40,18±8,97	46,02±16,1
КДОЛЖ, мл	119,97±24,33	126,34±30,75 ¹	107,07±28,4 ²	120±27,00
ФВ ЛЖ, %	63,06±5,83	62,41±8,58	66,41±4,27 ²	64,00±5,6 ^{g1,2}
ММЛЖ, г	250,08±53,9	265,69±68,96 ¹	220,38±53,3 ²	260,69±71,08 ^{1,2}
ИММЛЖ, г/м ²	132,19±30,99	154,72±39,51 ¹	123,66±32,21 ²	145,48±37,64 ^{1,2}

¹ p<0,05 внутригрупповые различия, тест Манна Уитни; ² p<0,05

межгрупповые различия, тест Манна Уитни

Таблица 4.22.

Показатели активного расслабления миокарда левого желудочка

Показатель	Основная группа (n=237)		Группа сравнения (n=87)	
	1 группа (n=89)	2 группа (n=148)	3 группа (n=33)	4 группа (n=54)
Скорость E, м/сек	0,69±0,08	0,64±0,71 ¹	0,82±0,71	0,74±0,08 ^{1,2}
Интеграл E, м	0,08±0,023	0,13±0,03 ¹	0,08±0,03	0,10±0,02 ^{1,2}
Интеграл E /общий интеграл потока, ед	0,60±0,08	0,90±0,14	0,56±0,01 ²	0,61±0,08 ^{1,2}
Время изоволемическог о расслабления, мсек	92,1±5,44	104,4±6,4 ¹	66,35±0,82	87,65±1,54 ^{1,2}

¹ p<0,05 внутригрупповые различия, тест Манна Уитни; ² p<0,05

межгрупповые различия, тест Манна Уитни

Показатели, характеризующие жесткость миокарда левого желудочка, при коронарной болезни значительно отличались от группы сравнения и указывали на снижении эластичности миокарда левого желудочка, а также повышении его жесткости у пациенток с ИБС в обеих группах, а также у здоровых женщин, но в период постменопаузы (таб. 4.23).

Параметр, отражающий эластичность миокарда - величина времени замедления потока E, снижался в группе сравнения от 180,35±3,73 в пременопаузе до 149,4±31,45 в постменопаузе; в основной группе: 151,34 ±28,67 в пременопаузе и 125,36±12,56 у пациенток ИБС постменопаузы. Показатель соотношения интеграл A/ общий интеграл трансмитрального потока, который отражает вклад предсердий в наполнение левого желудочка, возрастает в период менопаузы с негативным влиянием при ИБС. Различия показателя конечно-диастолического напряжения стенки, который отражает напряжение

стенки желудочка в конце диастолы, и свидетельствуют о выраженности снижения податливости миокарда левого желудочка с наступлением менопаузы и присоединении коронарной болезни сердца ($10,11 \pm 3,45$ vs $20,1 \pm 4,01$). Выявлено, что женщины с наступлением менопаузы имели достоверно большие значения интеграла А, соотношения интеграл А/интеграл Е, конечное диастолическое напряжение стенки на фоне низких значений времени замедления Е, что указывает на большую степень жесткости миокарда левого желудочка.

Данные сравнительного анализа диастолической функции у пациентов с ИБС свидетельствуют о наличии у них дисбаланса с нарушением как активного расслабления, так и повышением жесткости миокарда левого желудочка, при этом оказалось в большей степени выражена в период постменопаузы. Следует обратить внимание, что имелаась идентичность изменений показателей жесткости миокарда у групп пременопаузы на фоне ИБС и здоровых женщин, но находящихся в менопаузе. Тем самым, можно говорить, что жесткость миокарда у молодых женщин повышается при коронарной болезни даже при сохраненном менструальном цикле.

Таким образом, в целом показатели центральной гемодинамики женщин без атеросклеротической болезни сердца указывают на более благоприятные условия работы миокарда.

Таблица 4.23

Показатели жесткости миокарда левого желудочка

Показатель	Основная группа (n=237)		Группа сравнения (n=87)	
	1 группа (n=89)	2 группа (n=148)	3 группа (n=33)	4 группа (n=54)
Скорость А, м/сек	0,73±0,13	0,64±0,16	0,62±0,18	0,65±0,15
Интеграл А	0,081±0,16	0,094±0,15 ¹	0,079±0,14	0,088±0,12 ¹
Интеграл А/интеграл Е, ед	0,78±0,62	0,91±0,42 ¹	0,70±0,41	0,80±0,57 ₁
Интеграл А/общий интеграл потока, ед	0,44±0,11	0,54±0,12 ¹	0,39±0,11	0,47±0,13 ₁
Время замедления потока Е	151,34 ±28,67	125,36±12,56 ₁	180,35±3,73	149,4±31,45 ^{1,2}
Конечно-диастолическое давление, мм рт ст	14,89±6,45	19,71±4,89 ¹	10,13±0,61	15,79±4,5 ₁ ¹
Конечно-диастолическое напряжение стенки, дин/см ²	16,67±6,57	22,34±7,89	11,34±5,89	15,89±8,0 ₁ ¹

¹ p<0,05 внутригрупповые различия, тест Манна Уитни² p<0,05 межгрупповые различия, тест Манна Уитни

4.6. Оценка показателей функции эндотелия основной и группы сравнения

Были зафиксированы различные типы реакции на проведении пробы с реактивной гиперемией на плечевой артерии (рис 4.7).

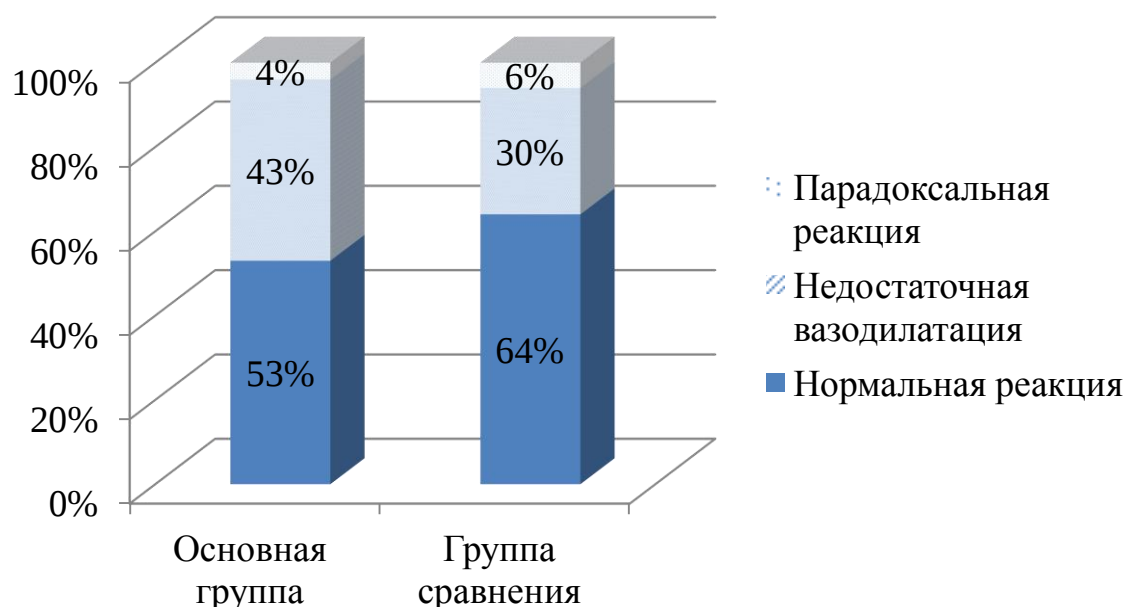


Рис.4.7. Типы реакций ЭЗВД в основной и группе сравнения.

Обращает на себя внимание, что в группе сравнения процент парадоксальной реакции превышал основную группу и составил 6%. Но при дальнейшем анализе было зафиксировано, что женщины с такой реакцией были в постменопаузе.

Функции эндотелия были изучены различными методами (таб. 4.24). Анализируя параметры функционального состояния эндотелия, можно отметить, что в группе женщин без ИБС, показатели находятся в пределах нормы. У пациентов с ИБС выявляются признаки дисфункции эндотелия: снижения показателя ЭЗВД в ответе на реактивную гиперемию до 10% в период постменопаузы (рис.4.8), а также значимое превышение фактора Виллебранда (ФВ) до $181,34 \pm 12,34$ vs $168,67 \pm 13,12$ в пременопаузе и по сравнению со здоровыми постменопаузальными женщинами, где он достигает $164,13 \pm 15,67$. Также следует обратить внимание на то, что даже у женщин без ИБС в период постменопаузы имеется парадоксальная реакция при проведении пробы с реактивной гиперемией в 9% случаев, что говорит о развитии дисфункции эндотелия с возрастом. При этом уровень ФВ почти

сопоставим в 1 и 4 группах: $168,67 \pm 13,12$ и $164,13 \pm 15,67$, а также ЭЗВД менее 10% в этих группах – в 34% и 35% , что указывает на состояние эндотелия в пременопаузальный период на фоне ИБС схожее с постменопаузальным периодом.

При проведении корреляционного анализа выявлены значимые взаимосвязи ФВ: возрастом $0,56(p<0,05)$; ЭЗВД $-0,54(p<0,05)$; тревога $0,44(p<0,05)$; депрессией $0,31(p<0,05)$; кортизолом $0,31(p<0,05)$; инсулином $0,23(p<0,05)$; ТТГ $0,32(p<0,05)$; индексом НОМА $0,32(p<0,05)$, ТКИМ ОСА $0,25(p<0,05)$.

Таблица 4.24

Показатели функции эндотелия в группах

Показатель	Основная группа (n=237)		Группа сравнения (n=87)	
	1 группа (n=89)	2 группа (n=148)	3 группа (n=33)	4 группа (n=54)
Д ис.,мм.	$0,36 \pm 0,03$	$0,38 \pm 0,02$	$0,36 \pm 0,03$	$0,37 \pm 0,02$
Д р.г., мм.	$0,42 \pm 0,04$	$0,44 \pm 0,03$	$0,41 \pm 0,03$	$0,41 \pm 0,04$
%, прироста (ЭЗВД)	$12,35 \pm 6,55$	$10,01 \pm 5,41^1$	$14,95 \pm 5,59^2$	$10,14 \pm 6,95^1$
Фактор Виллебранда	$168,67 \pm 13,12$	$181,34 \pm 12,34^1$	$134,68 \pm 14,17^2$	$164,13 \pm 15,67^{1,2}$

¹ $p<0,05$ внутригрупповые различия, тест Манна Уитни

² $p<0,05$ межгрупповые различия, тест Манна Уитни

В группе ИБС мы выделили пациентов в зависимости от наличия АГ (таб. 4.25). При оценке вазомоторной функции - эндотелий зависимой вазодилатации, значимая разница в группах было около 2% в зависимости от наличия АГ. ФВ при этом наибольший был в группе ИБС с АГ у постменопаузальных женщин и достиг $184,32 \pm 12,56$ по сравнению с ИБС без АГ в пременопаузе $156,68 \pm 14,34$.

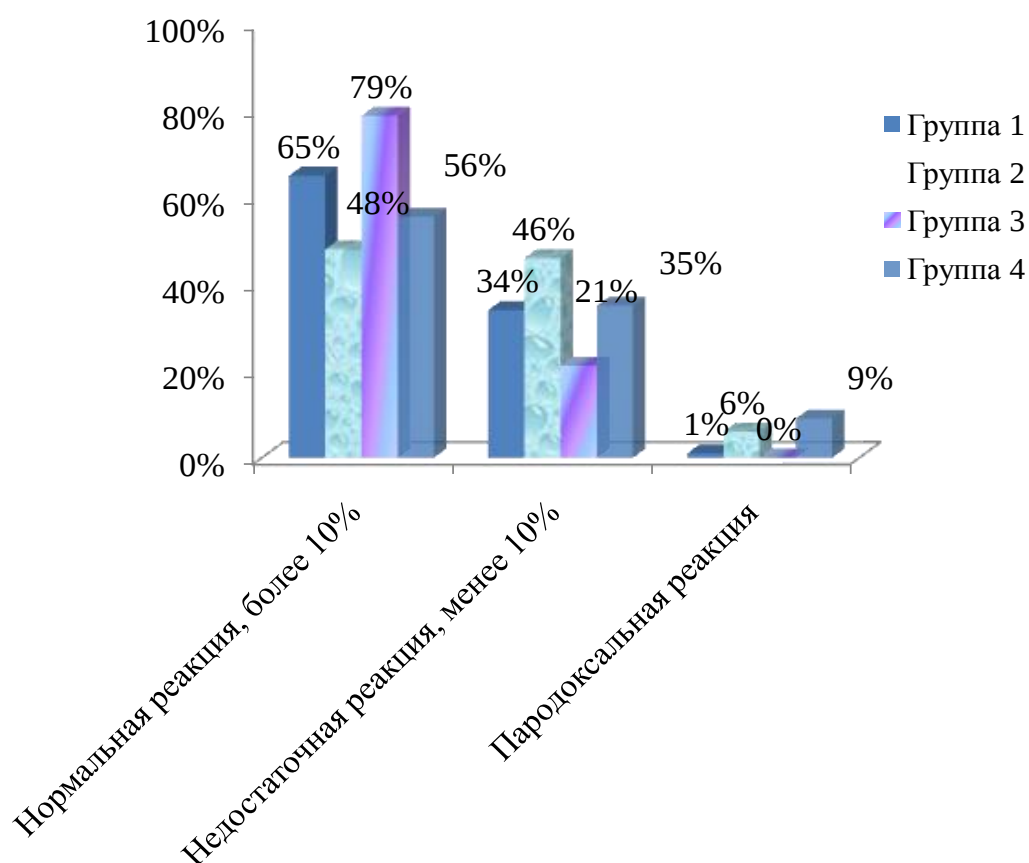


Рис.4.8 Структура нарушений вазодилатирующей функции эндотелия основной и группы сравнения

Таким образом, проявления эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца, развиваются связи с высокой распространенностью метаболических нарушений в виде гиперлипидемии, гипергликемии и инсулинорезистентности, гиперурикемии и наличия артериальной гипертензии.

Таблица 4.25

Показатели функции эндотелия у женщин с ИБС в зависимости от
наличия АГ

Показатели	Группа ИБС с АГ (n=90)		Группа ИБС без АГ (n=147)	
	с сохранным МЦ (n=30)	Постменопау за (n=60)	с сохранным МЦ (n=59)	Постменопа уза (n=88)
Диаст., мм.	0,36±0,02	0,37±0,03	0,35±0,02	0,37±0,04
Диаст. г., мм.	0,40±0,04	0,39±0,03	0,42±0,05 ²	0,41±0,02
%, прироста (ЭЗВД)	10,34±7,8	8,01±3,4 ¹	11,25±7,6	10,13±6,7 ^{1,2}
Фактор Виллебранда	171,54 ± 12,89	184,32 ± 12,56 ¹	156,68 ± 14,34	178,23±13,17 ^{1,2}

¹ p < 0,05 - тест Манна Уитни (между группами пост- и пременопаузы);

² p < 0,05 – тест Манна Уитни (между группами наличия АГ)

Таблица 4.26

Концентрация СРБ в плазме крови

Показатель	Основная группа (n=237)		Группа сравнения (n=87)	
	1 группа (n=89)	2 группа (n=148)	3 группа (n=33)	4 группа (n=54)
СРБ мг/л	4,3 ± 0,56	6,7 ± 0,61 ¹	1,3 ± 0,78 ²	1,9 ± 0,79 ^{1,2}

¹ p < 0,05 внутригрупповые различия, тест Манна Уитни

² p < 0,05 межгрупповые различия, тест Манна Уитни

При изучении уровня СРБ в плазме крови у женщин, страдающих ИБС, по сравнению с женщинами группы сравнения, его концентрация в 3 раза больше, и отмечается последующее его увеличение в постменопаузе (таб. 4.26).

У женщин с ИБС при проведении корреляционного анализа выявлены значимые взаимосвязи СРБ: лептином 0,31(p<0,05); ЭЗВД - 0,32(p<0,05); депрессией 0,23(p<0,05); кортизолом 0,42(p<0,05);

инсулином 0,21($p<0,05$); индексом НОМА 0,21($p<0,05$), ТКИМ ОСА 0,34($p<0,05$), уровнем САД 0,21($p<0,05$). В группе сравнения выявлена значимая связь с уровнем САД 0,17($p<0,05$); кортизолом 0,23($p<0,05$).

Обращает на себя внимание, что у женщин с ИБС в сочетании с АГ постменопаузального периода СРБ достигает наибольших величин $6,9 \pm 0,81$ мг/л по сравнению с ИБС с АГ в пременопаузе и ИБС без АГ в постменопаузе, что говорит, о наиболее выраженных провоспалительных изменениях (таб. 4.27).

Таблица 4.27

Концентрация С-РБ у женщин с ИБС в зависимости от наличия АГ

Показатели	Группа ИБС с АГ (n=90)		Группа ИБС без АГ (n=147)	
	с сохраненным МЦ (n=30)	Постменопауза (n=60)	с сохраненным МЦ (n=59)	Постменопауза (n=88)
С-РБ мг/л	$4,4 \pm 0,41^1$	$6,9 \pm 0,81^1$	$3,2 \pm 0,46^{1,2}$	$5,9 \pm 0,71^{1,2}$

¹ $p<0,05$ внутригрупповые различия, тест Манна Уитни

² $p<0,05$ межгрупповые различия, тест Манна Уитни

Таким образом, СРБ, как независимый фактор риска ССЗ, имеет взаимосвязи с показателями углеводного и жирового обмена. При этом метаболические нарушения, возможно, параметры, определяющие уровни СРБ у женщин в постменопаузе, особенно у лиц с ИБС в сочетании с АГ.

4.7. Оценка ультразвуковой анатомии и показателей жесткости сосудистой стенки периферических сосудов основной и группы сравнения

Нами изучались структурно-функциональные свойства общей сонной артерии и плечевой артерии (таб 4.28). ТКИМ крупных артерий имеет структурные изменения в виде утолщения, что больше проявилось у ОСА для больных ИБС. Но увеличение происходило и с окончание

менструального цикла в период постменопаузы, что может свидетельствовать о развитии атероматоза в крупных артериях, где мишенью, в первую очередь, становится сонная артерия (таб. 4.28).

Для уточнения степени поражения крупных артерий в дальнейшем нами исследовались эластические свойства сосудистой стенки. Были изучены: коэффициент резистентности (КР), коэффициент эластичности (КЭ), модули упругости Петерсона (E_p) и Юнга (VEM) (табл. 4.28).

Установлено, что в период постменопаузы имеют снижение эластических свойств ОСА по сравнению с пременопаузой, что выражалось в уменьшении податливости артериальной стенки в постменопаузу. При этом снижение эластических свойств ОСА выражалось также в увеличении модуля E_p и VEM в постменопаузе, указывающего на увеличение упругости артериальной стенки. Данные изменения более выражены у пациентов ИБС, особенно в постменопаузальном периоде.

Установлено, что больные с ИБС имеют снижение эластических свойств ОСА по сравнению с группой сравнения. Это выражалось в уменьшении КЭ при ишемической болезни в постменопаузу на 14,8% по сравнению пременопаузой и ИБС, а также на 25% по сравнению с женщинами такого же возраста, но не имеющих ИБС, т.е. податливость сонной артерии высоко значимо уменьшалась с нарастанием метаболических факторов, которые лидировали в этой подгруппе пациентов. Снижение эластических свойств ОСА по сравнению с группой сравнения выражалось также в увеличении модуля упругости Петерсона на 12% и модуля Юнга - на 42%, указывающего на увеличение упругости артериальной стенки. При проведении анализа взаимосвязей ТКМ ОСА: корреляция с уровнем ФСГ 0,3($p<0,05$), эстрадиола -0,1($p<0,05$); ФВ 0,25 ($p<0,05$) и наиболее значимая с возрастом 0,46($p<0,05$).

Таблица 4.28

Показатели эластичности крупных артерий основной и группы сравнения

Показатели	Основная группа (n=237)		Группа сравнения (n=87)	
	1 группа (n=89)	2 группа (n=148)	3 группа (n=33)	4 группа (n=54)
ТКИМ ОСА, см	0,071±0,013	0,079±0,013	0,067±0,002	0,07±0,003
ТКИМ ПА, см	0,051±0,003	0,062±0,02	0,048±0,009	0,051±0,01
КР ОСА,м м/кПа	1,78 ±0,25	1,58 ±0,14	2,01±0,56	1,81 ±0,14
КР ПА,мм /кПа	1,54 ±0,32	1,44 ±0,22	1,40 ±0,31	1,44 ±0,23
КЭ ОСА	3,23 ± 0,3	2,75 ± 0,27 ¹	4,12 ± 0,26	3,67±0,51 ^{1,2}
КЭ ПА	4,26 ± 0,53	3,92 ± 0,48	5,01 ± 0,78	4,12±0,80
Ер ОСА,к Па	1152,20 ± 1,84	1182,8 ±3,18	575,5±278,13	1037,12±45 6,57
Ер ПА,кПа	850,5±481,5	1128,40 ±23,06	702,2±254,1	1115,34±11 ,67
VEM ОСА, кПа	1465,4±694,7	2235,9±1312,1	1233,69 ±18,38	1374,23 ± 15,6
VEM ПА, кПа	1343,45±770,13	2035,67 ±251,9	1128,01±514,3	1300,19 ±300,9

¹ p<0,05 внутригрупповые различия, тест Манна Уитни;² p<0,05 межгрупповые различия, тест Манна Уитни

Выделены пациентки с ИБС в зависимости от наличия АГ (таб. 4.29). Нами обнаружены значимые различия в зависимости от МЦ и уровня АД.

Разница была в показателях ТКИМ и модулей жесткости сосуда была как у эластического типа сосуда, а именно ОСА в зависимости от наличия повышения АД, так и у мышечного типа – ПА. Наибольший размер ТКИМ у женщин с ИБС и АГ в период постменопаузы при измерении ОСА и достигает $0,078 \pm 0,02$ см по сравнению с $0,049 \pm 0,01$ без АГ (рис. 4.9).

Таблица 4.29

Показатели эластичности крупных артерий у женщин основной группы, имеющих ИБС, в зависимости от наличия АГ

Показатели	Группа ИБС с АГ (n=90)		Группа ИБС без АГ (n=147)	
	с сохраненным МЦ (n=30)	Постменопауза (n=60)	с сохраненным МЦ (n=59)	Постменопауза (n=88)
ТКИМ ОСА, см	$0,064 \pm 0,002$	$0,078 \pm 0,02^1$	$0,061 \pm 0,002$	$0,069 \pm 0,02^1$
ТКИМ ПА, см	$0,049 \pm 0,008$	$0,052 \pm 0,02^1$	$0,046 \pm 0,008$	$0,049 \pm 0,01^1$
КР ОСА, мм/кПа	$1,23 \pm 0,24$	$1,11 \pm 0,10^1$	$1,98 \pm 0,35$	$1,65 \pm 0,12$
КР ПА, мм/кПа	$1,34 \pm 0,15$	$1,14 \pm 0,12$	$1,54 \pm 0,32^2$	$1,44 \pm 0,23^{1,2}$
КЭ ОСА	$3,98 \pm 0,22$	$2,35 \pm 0,27$	$4,03 \pm 0,24^2$	$3,34 \pm 0,3^{1,2}$
КЭ ПА	$4,26 \pm 0,53$	$3,87 \pm 0,61$	$4,56 \pm 0,32^2$	$3,98 \pm 0,50^{1,2}$
Ер ОСА, кПа	$196,81 \pm 5,73$	$199,32 \pm 7,26^1$	$149,20 \pm 1,84^2$	$182,8 \pm 3,18$
Ер ПА, кПа	$1124,19 \pm 16,36$	$1133,41 \pm 24,16$	$1119,05 \pm 19,18^2$	$1128,40 \pm 12,35^{1,2}$
VEM ОСА, кПа	$1368,23 \pm 13,4$	$1521,16 \pm 38,02^1$	$1231,69 \pm 18,45^2$	$1454,43 \pm 27,2^{1,2}$
VEM ПА, кПа	$1912,35 \pm 192,4$	$2254,61 \pm 232,8^1$	$1790,56 \pm 104,3$	$1900,19 \pm 300,9$

¹ $p < 0,05$ внутригрупповые различия, тест Манна Уитни;

² $p < 0,05$ межгрупповые различия, тест Манна Уитни

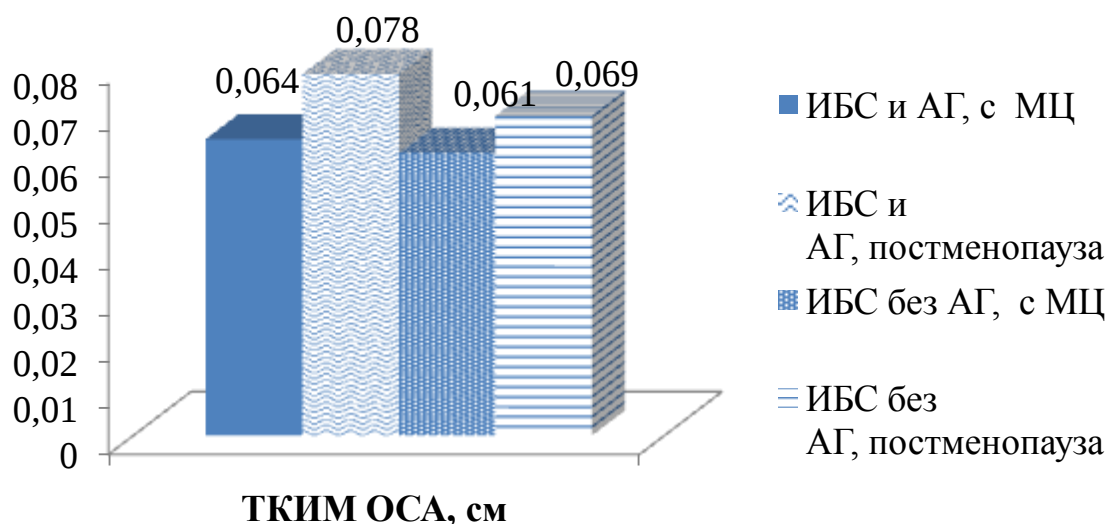


Рис. 4.9. Характеристика ТКМ ОСА у женщин основной группы, имеющих ИБС, в зависимости от наличия АГ

Таким образом, при сочетании ИБС и АГ в период постменопаузы идет ремоделирование периферических сосудов как эластического, так и мышечного типа с повышением жесткости и снижением эластичности.

У женщин с ишемической болезнью сердца в постменопаузе определены структурные и функциональные изменения в сосудистых стенках артерий. Ремоделирование сосудов выражено при ишемической болезни в период постменопаузы. Артериальная жесткость была значительно увеличена в группе пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании артериальной гипертензией, о чем свидетельствует увеличение обоих модулей жесткости, как у эластического, так и мышечного типов сосудов.

4.8. Оценка показателей микроциркуляции основной и группы сравнения

При изучении тканевого кровотока с помощью метода лазеродоплерофлуометрии у женщин с ИБС в постменопаузе были выявлены особенности: показатель микроциркуляции (ПМ), временная изменчивость кровотока - флуксуимии (СКО), соотношение между

средними флассимокциями и перфузии в ткани (Kv), имеют тенденцию к снижению. Выявленные феномены является особенностью кровотока в микроциркуляторном русле женщин с коронарной болезнью и отражает нестабильность регуляции сосудистого тонуса у данной когорты (таб. 4.30).

Таблица 4.30

Показатели микроциркуляции

Показатели	Основная группа (n=237)		Группа сравнения (n=87)	
	1 группа (n=89)	2 группа (n=148)	3 группа (n=33)	4 группа (n=54)
ПМ	3,2±0,55	3,0±0,61 ¹	3,46±0,61	3,11±0,5 ^{1,2}
СКО	0,47±0,11	0,47±0,14	0,47±0,11	0,47±0,13
Kv	14,72±3,7	16,0±5,5 ¹	14,72±3,7	16,00±5,5 ^{1,2}
ALF/M	0,51±0,18	0,46±0,14 ¹	0,51±0,14	0,56±0,13 ²
СКО/ALF	0,31±0,094	0,36±0,12 ¹	0,31±0,09 ¹	0,36±0,12 ¹
ACF/СКО	0,63±0,16	0,64±0,29	0,63±0,15	0,65±0,29 ¹
АНF/СКО	0,96±0,55	1,05±0,65 ¹	0,96±0,65	1,05±0,55 ¹
ИЭМ	2,48±1,05	2,08±0,99 ¹	2,84±1,05	2,06±0,99 ¹
РКК (%)	306,62±34,8	334,60±41,6 ¹	276,69±34,8 ²	306,7±41,6 ^{1,2}
T1/2	37,75±1,44	37,42±3,74	37,75±3,7	37,42±1,44 ¹
ДП (%)	27,22±1,76	26,97±1,71	26,97±1,71	27,22±1,76

¹ p<0,05 внутригрупповые различия, тест Манна Уитни; ² p<0,05

межгрупповые различия, тест Манна Уитни

Уровень ПМ у женщин с ИБС в постменопаузе 3,0±0,61 по сравнению показателей у женщин ИБС с МЦ 3,2±0,55, при этом у здоровых женщин без МЦ - 3,11±0,5.

Показатель РКК у здоровых и больных ИБС был: $334,60 \pm 41,6\%$ ИБС в постменопаузе, $306,62 \pm 34,8\%$ ИБС в пременопаузе vs $306,7 \pm 41,6\%$ постменопауза и $276,69 \pm 34,8\%$ МЦ.

Различия могут быть обусловлены как большим числом функционирующих капилляров при ИБС, так и наличием спазма приносящих микрососудов (функциональная редификация). Значимо больший показатель РКК у женщин ИБС по отношению к группе сравнения, позволяют предположить напряжение механизмов регуляции тканевого кровотока, что, связано с преобладанием гиперкинетического типа микроциркуляции и большей чувствительностью к катехоламинам, особенно в период постменопаузы.

При проведении корреляционного анализа в группе ИБС выявлены положительные взаимосвязи РКК с уровнем кортизола 0,34; лептина 0,21; инсулина 0,34, LF 0,34 и HF -0,23.

В группе сравнения значимая связь была только с уровнем кортизола 0,17.

Показатель баланса кровотока, а именно ИЭМ отличался больше в зависимости от наличия эстрадиола, чем от наличия ИБС. Следует обратить внимания, что разницы в показателях между постменопаузальными группами не было (рис. 4.6). При проведении корреляционного анализа ИЭМ имеет положительную взаимосвязь как в группе ИБС, так и группе сравнения с уровнем эстрадиола 0,34 и 0,18, соответственно. Но в подгруппе ИБС также была отрицательная связь с уровнем инсулина -0,45, ИМТ -0,26.

В когорте женщин с ИБС выделены группы в зависимости от наличия АГ и выявлены некоторые особенности показателей микроциркуляции (таб. 4). У постменопаузальных женщин с ИБС с АГ в ходе обследования выявлены более низкие значения ПМ ($2,94 \pm 0,54$), по сравнению с больными ИБС с АГ в пременопаузе ($3,15 \pm 0,54$) и группой

без АГ в постменопаузе ($3,08 \pm 0,66$). Показатели СКО, К_v у пациенток с ИБС и АГ в зависимости от менструального цикла имели склонность к снижению. Амплитудно-частотные характеристики активного механизма модуляции флуктуации кровотока преобладают в амплитудно-частотном спектре и значимо не изменились, хотя микрососудистый тонус немного повышен. Кардио-респираторные ритмы флуктуации имели тенденцию к повышению при наличии АГ. У пациенток с ИБС и АГ в постменопаузе выявлен дисбаланс в системе регуляции тканевого кровотока, который проявлялся достоверным снижением ИЭМ ($1,89 \pm 0,65$) по сравнению с больными ИБС и АГ в пременопаузе и без АГ (рис. 4.31). При проведении окклюзионной пробы у пациенток с ИБС и АГ в постменопаузе РКК ($340,47 \pm 39,9$) снижается по сравнению с пациентками с АГ в пременопаузе, однако значительно превышает РКК в группе ИБС без АГ в пременопаузе ($304,81 \pm 33,3^*$) ($p < 0,05$), что свидетельствует о наличии спазма в МЦР. При проведении дыхательной пробы сохраняется значительное снижение ПМ на высоте глубокого вдоха ($27,45 \pm 2,3$), по сравнению с пременопаузой без АГ ($22,4 \pm 2,5$), но тенденция к снижению недостоверная.

Таким образом, выявлено, что имеются нарушения процессов микроциркуляции, связанные не только с гипоестрогенией и прекращением менструальной функции, но и метаболическими нарушениями, особенно в группе пациентов с ИБС и в сочетании с артериальной гипертонией.

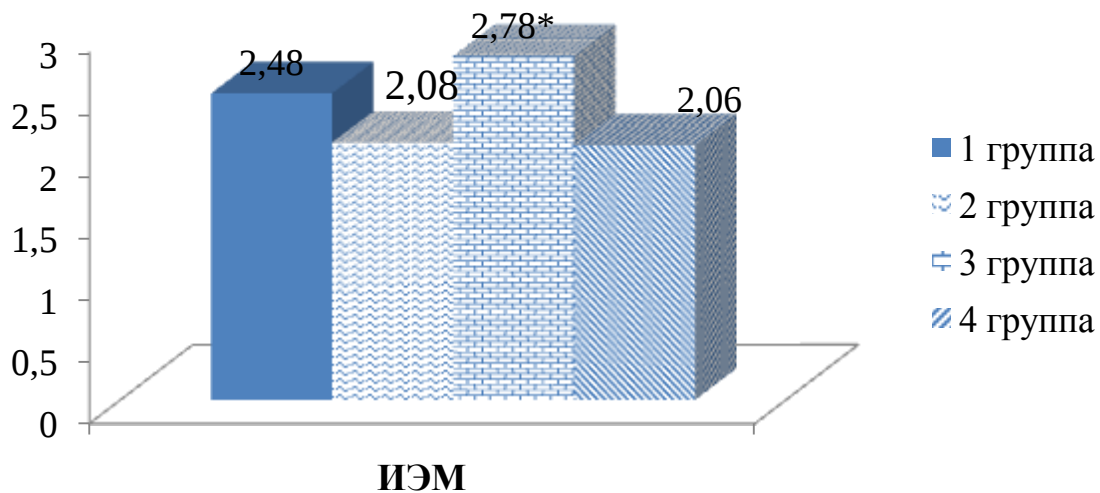


Рис. 4.10. Характеристика индекса эффективности микроциркуляции

Таблица 4.31

Показатели микроциркуляции у женщин с ИБС в зависимости от
наличия АГ

Показатели	Группа ИБС с АГ (n=90)		Группа ИБС без АГ (n=147)	
	с сохранным МЦ (n=30)	Постменопау за (n=60)	с сохранным МЦ (n=59)	Постменопауза (n=88)
ПМ	3,15±0,54	2,94±0,54	3,33±0,55	3,08±0,66
СКО	0,49±0,13	0,46±0,09	0,49±0,12	0,48±0,16
Kv	15,98±4,99	16,48±5,95	13,95±2,49	16,6±5,92
ALF/M	0,58±0,21	0,46±0,16	0,46±0,14	0,37±0,15
СКО/ALF	0,29±0,10	0,37±0,12	0,032±0,08*	0,37±0,12
ACF/СКО	0,61±0,17	0,72±0,35	0,63±0,15	0,53±0,21*
АНF/СКО	0,79±0,32	1,08±0,73	1,05±0,62	0,93±0,58
ИЭМ	2,29±1,12	1,89±0,65	2,77±0,88*	2,36±0,58*
РКК (%)	310,00±38,32	340,47±39,9	304,81±33,3*	331,37±42,8*
T1/2	38,06±1,27	37,7±4,39	37,6±1,53	37,4±3,29*
ДП (%)	27,04±1,93	27,45±2,3	26,9±1,57	27,00±1,25

*p < 0,05-тест Манна Уитни (между группами пост и пременопаузы)

**p < 0,05-тест Манна Уитни (между группами наличия АГ)

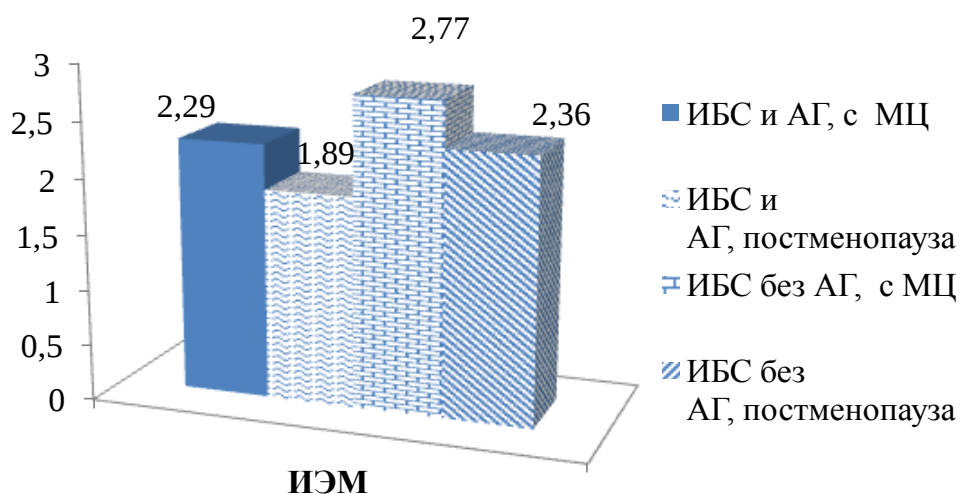


Рис. 4.8. Характеристика индекса эффективности микроциркуляции в группах ИБС в зависимости от наличия АГ

Резюме: в ходе сравнения групп выявлены значимые изменения как гемодинамических, так и функциональных показателей сердечно-сосудистой системы у женщин, имеющих ишемическую болезнь сердца, особенно при сочетании с артериальной гипертонии. Выявлены множественные взаимосвязи гормонального статуса и структурно-функциональным ремоделированием сердечно-сосудистой системы. При этом ухудшения происходят именно в период наступления менопаузы, следует выделить женщин, имеющих ИБС и не достигшие 50 летнего возраста.

В результате исследования был создан клинико-метаболический портрет работающей женщин с зависимости от менструального цикла и наличия ишемической болезни сердца (таб. 4.32).

Таким образом, наибольший 10-летний риск ССО имеют женщины 2 группы, находящиеся в постменопаузе и имеющие ИБС, но с целью уменьшения риска мы можем подействовать на модифицируемые ФР: снижение ЛПНП, повышение ЛПВП, снижение ТГ и САД, отказ от

курения и коррекция ИМТ, а именно уменьшение абдоминального ожирения с целью предотвратить развитие сахарного диабета 2 типа, и даже у данного когорты пациентов возможно снижение рисков на 15-20 пунктов по шкале PROCAM.

Таблица 4.32

Клинико-метаболический портрет женщины в зависимости от наличия ИБС и менструального цикла

Показатель	Женщина с ИБС, с сохраненным МЦ	Женщина с ИБС, постменопауза	Женщина без ИБС, с сохраненным МЦ	Женщина без ИБС, постменопауза
Возраст, лет	47,89±5,71	50,49±6,51	48,17±6,61	50,02±6,12
Индекс массы тела, кг/м ²	29,33±4,41	30,09±5,71	28,02±4,38	29,86±4,51
САД, мм рт. ст.	138,34±13,59	137,45±15,42	135,67±13,34	135,07±12,66
ДАД, мм рт. ст.	87,34±12,34	86,23±11,09	84,05±11,06	85,15±10,13
Наличие АГ	33%	40%	27%	30%
Наследственность	81%	62%	19%	23%
Курение	25%	15,5%	15,1%	11%
ОХС, ммоль/л	6,2 ±0,71	6,8 ±1,02	5,2 ± 0,98	5,8 ± 0,98
ЛПВП, ммоль/л	1,01 ±0,13	0,87 ±0,12	1,3 ±0,23	1,21 ±0,45
ЛПНП, ммоль/л	4,1±0,78	4,8 ± 0,82	3,1 ± 0,54	3,6 ±0,78
ТГ, ммоль/л	1,9 ±0,46	2,4 ±0,76	1,51 ±0,29	1,79 ±0,51
Глюкоза, ммоль/л	4,71±1,34	5,45±2,17	4,70±1,45	5,13±1,67

ТТГ, мМЕ/мл	2,8±0,56	2,95±0,89	1,62±0,45	1,78±0,92
ФСГ (мМЕ/мл)	11,6±1,99	41,8±7,31	11,5±2,24	41,4±7,04
Эстрадиол (пг/мл)	79,6±13,9	11,4±5,74	105,3±14,45	13,8±5,86
Тестостерон нмоль/л	5,1±1,16	8,10±1,8	1,3±0,45 ²	1,71±0,43
Мочевая кислота мкмоль/л	326,6 ±14,56	343,6 ±28,78	303,6 ±18,67	334,56 ±29,87
Лептин мкг/л	14,3±5,7	23,13±11,0	7,9±0,58	12,8±10,5
СРБ мг/л	4,3 ± 0,56	6,7 ± 0,61	1,3 ± 0,78	1,9 ± 0,79
%, прироста (ЭЗВД)	12,35±6,55	10,01±5,41	14,95 ±5,59	10,14 ±6,95
ИЭМ	2,48±1,05	2,08±0,99	2,84±1,05	2,06±0,99
ФВЛЖ, %	65,1±5,15	63,24±7,68	65,80±9,0	62,57±5,5
Риск PROCAM,%	39±7,5 (10- летний риск равен 5,7)	48±8,3 (10- летний риск равен 12,8)	25±4,5 (10- летний риск равен 1,6)	37±4,3 (10- летний риск равен 4,8)

ГЛАВА 5. ВОЗМОЖНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПОДХОДА К ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ ЖЕНЩИН, СТРАДАЮЩИХ ИБС

5.1. Программы лечения с динамическим наблюдением

Сегодня в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, дисфункции эндотелия играет существенную роль, которая является следствием нарушений в системе брадикинина, оксида азота и его производных (эндотелий расслабляющие факторы), таких как простагландин, медиатора эндотелиальной дисфункции, что в сочетании с дислипидемией и другими ФР ССЗ, о которых говорилось выше, может привести к образованию атеросклеротических бляшек.

Дифференцированные возможности для коррекции этих нарушений, в зависимости от распространенности ФР у женщин с ИБС в настоящее время недостаточно изучены. В нашем исследовании мы оценили экспрессию самых важных ФР для прогрессирования ишемической болезни сердца у основной группы женщин - это дислипидемия, гипертензия, гипергликемия, и, в зависимости от этого факторов были сформированы основные цели для коррекции.

Все пациенты получали стандартную терапию, которая включала – кардиоселективный бета-блокатор (бисопролол 5-10 мг в день) и для профилактики тромбоза коронарной артерии, ацетилсалициловую кислоту в суточной дозе 100 мг, а также в случае приступов стенокардии, сублингвально использовался нитроглицерин.

Исследуемые пациентки были разделены на три группы:

- пациенткам **1-й группы** (n=40) проводилась стандартная терапия;
- пациенткам **2-й группы** (n=30) проводимая стандартная терапия сочеталась с **триметазидином** медленного высвобождения;

- пациенткам **3-й группы** (n=30) дополнительно к базисной терапией назначен дневной транквилизатор **Адаптол**.

Средняя суточная доза статина (аторвастатина) составила 14,5 ±0,05 мг; триметазидина МВ 70 мг; Адаптола 2 таб в сутки.

Исследование продолжалось в течение 3 месяцев.

Сочетание базисной терапии с одним из препаратов (триметазидин МВ, АДАПТОЛ) оказывает благотворное влияние на клиническое течение ИБС в группах.

Имелась динамика клинических проявлений в группах (таб. 5.1,5.2). На фоне терапии во всех 3 группах больных отмечено субъективное улучшение здоровья: всех пациентов снизился ФК (функциональный класс) стенокардии, как можно видеть, что более выражено в группы 2 и 3.

В 3 группе пациентов, получавших АДАПТОЛ, мы видим значительное снижение проявлений климактерического синдрома и тревожно-депрессивных расстройств.

Таблица 5.1

Динамика клинико-функциональных показателей в процессе терапии

Показатель	1 группа (n=40)		2 группа (n=30)		3 группа (n=30)	
	Исходно	3 мес.	Исходно	3 мес.	Исходно	3 мес.
ИМТ, кг/м ²	29,6±2,9	28,1±1,4	29,6±2,4	28,7±2,5	31,2±2,4	28,5±2,5*
Функциональный класс стенокардии	1,9±0,4	1,6±0,3 (-	1,7±0,3	1,4±0,2 (-22,2%)	1,7±0,3	1,3±0,4** (-27,7%)

		15,4%)				
Тревога, балл	7,8±2,4	6,6±2, 18	8,1±2,3	6,9±4,2 *	15,4±4, 3	6,4±2,5**
Депрессия, балл	7,6±1,8	7,0±2, 4*	6,1±2,4	5,9±3,1	8,9±3,2	6,4±3,1**
ММИ	24,5±3,4	21,5±2 ,4*	20,8±5,1	18,7±4, 1*	38,8±6, 8	18,9±4,4* *
Риск PROCAM	47±8,5 (10- лений риск равен 10,7)	35±7,5 * (10- лений риск равен 4,0)	44±8,5 (10- лений риск равен 8,8)	39±8,5* (10- лений риск равен 5,7)	41±7,5 (10- лений риск равен 7,0)	34±6,5* (10- лений риск равен 3,5)

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$.

Таблица 5.2

Динамика показателей ЭХОКГ и ВЭМ в процессе терапии

Показатель	1 группа (n=40)		2 группа (n=30)		3 группа (n=30)	
	Исходно	3 мес.	Исходно	3 мес.	Исходно	3 мес.
КДР, см	5,4±0,15	5,0±0,0 9	5,3±0,11	4,9±0,1	5,2±0,4	5,0±0,1
ФВ ЛЖ, %	62,1±2,4	68,7±2, 1	60,4±1,9	66,4±1, 7	61,4±1,5	69,7±1,9
ИММЛЖ, г	92,1±3,6	89,6±3, 1	96,6±4,2	89,3±3, 9	90,9±3,8	89,5±3,4
Е/А	0,91±0,0 1	0,87±0, 06	0,94±0,0 6	0,84±0, 04	0,92±0,07	0,82 ±0,06
Толерантно сть к физической нагрузке, Вт	104,4±3, 2	121,6+ 3,4	106,14±4 ,4	126,3±4 ,9	101,0±5,5	123,6±4, 5**

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$.

Динамика показателей функции эндотелия и мочевой кислоты на фоне терапии представлена в таблице 5.3.

Как видно из результатов, во всех группах отмечено увеличение базального диаметра плечевой артерии, при этом более значительно в группе 2 и 3 (таб. 5.3).

Таблица 5.3

Динамика показателей функции эндотелия и мочевой кислоты в процессе терапии

Количество больных	1 группа (n=40)		2 группа (n=30)		3 группа (n=30)	
Показатель	Исходно	3 мес.	Исходно	3 мес.	Исходно	3 мес.
Диас, мм	3,9±0,08	4,3±0,02	3,8±0,12	4,0±0,09	3,1±0,06	3,9±0,08
Д р.г., мм	4,2±0,09	4,7±0,12	4,1±0,05	4,5±0,1	4,3±0,09	4,8±0,08
ЭЗВД, %	8,6%	11,2%*	8,7%	14,5%**	9,1%	13,2%*
Мочевая кислота, мкмоль/л	340,1±26,15	315,2±27,12	328,5±25,32	324,5±26,11	326,8±27,4	321,0±25,2
Фактор Виллебранда	183,4±12,11	169,3±11,45	170,7±12,32	163,5±13,26	177,3±11,95	165,4±12,14

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$.

Имелась динамика показателей липидного и углеводного обменов (таб. 5.4).

Таблица 5.4

Динамика липидного и углеводного обмена в процессе терапии

Показатель	1 группа (n=40)		2 группа (n=30)		3 группа (n=30)	
	Исходно	3 мес.	Исходно	3 мес.	Исходно	3 мес.
ОХС	7,9±0,26	5,4±0,3**	6,4±0,4	5,9±0,3	6,5±0,31	5,8±0,26
ЛПНП	4,9±0,27	3,9±0,29*	4,1±0,21	3,9±0,1*5	4,8±0,35	3,4±0,28**
ТГ	2,8±0,02	2,2±0,15	2,8±0,14	2,6±0,15	2,3±0,05	2,2±0,06
ЛПВП	0,91±0,09	1,4±0,07*	0,8±0,06	0,9±0,08	0,9±0,08	1,2±0,06*
Тест толерантности к глюкозе	7,9±0,16	7,95±0,11	8,6±0,15	8,0±0,18	8,3±0,14	6,9±0,17

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$.

Положительное действие на течение ИБС оказали статины, которые были включены в стандартную терапию во всех 3 группах, достоверно улучшая липидный спектр и оказывая благоприятное влияние на функцию эндотелия.

Состояние эндотелия, особенно при наличии ИБС, оказывает существенное влияние на тонус и тромбогенность сосудистой стенки, а вырабатываемые ею нейрогормоны могут усугублять ремоделирование сосудистого русла. Эндотелиальные клетки являются одной из основных точек приложения действия статинов, а также антиоксидантов, таких как Триметазидин, вследствие стимуляции выработки оксида азота и других вазодилататоров. Дисфункция эндотелия во многом обусловлена включением иммунных механизмов в патогенез заболевания. Влияние триметазидина МВ на секрецию простагландина, а также ингибирование освобождение сосудосуживающих факторов, влияет как на функцию эндотелия, гладкомышечные клетки сосудов, так и на синтез и освобождение нейротрансмиттеров, в частности, катехоламинов. Таким образом, положительная динамика клинико-функциональных

показателей, показателя ЭЗВД плечевой артерии и улучшение липидного спектра отражает глубинные процессы перестройки нейрогуморальной и иммунной систем у женщин в пре- и постменопаузе, страдающих ИБС при использовании кардиопротекторов в сочетании со стандартной терапией.

Таким образом, по нашим данным, все три группы препаратов благоприятно влияют на течение ИБС у женщин в пре- и постменопаузе. По степени воздействия на липидный спектр и восстановление функции эндотелия более значимое воздействие оказывают триметазидин и Адаптол. В перименопаузе у женщин сосудистые нарушения сочетаются с изменениями гормонального фона и процессов метаболизма липидов, что предопределяет высокий риск развития ИБС. При высоких показателях модифицированного менопаузального индекса (более 30) в сочетании с тревожно-депрессивными расстройствами в лечении женщин, страдающих ИБС, можно отдать предпочтение дополнительному назначению Адаптола. Более значимое воздействие на эндотелийзависимую вазодилатацию и липидный спектр у женщин в пре- и постменопаузе оказывает сочетание стандартной терапии, кардиопротекторов и при наличии ТДР – дневного анксиолитика Адаптола.

5.2. Профилактическое вмешательство с социально-экономической оценкой.

Все пациенты, как основной группы, так и группы сравнения находились под наблюдением в течение 1 год. Проводилось наблюдение и лечение кардиологом по методике ведения пациентов с ИБС, стабильная стенокардия.

Пациенты основной группы дополнительно прошли обучение в Школе здоровья (ШЗ) согласно организационно-методическому письму

«Организация Школ здоровья для больных ИБС в практическом здравоохранении», утвержденных в МЗ РФ (от 02.07.03 г) [290].

Обучение в ШЗ является, методом рациональной психотерапии и представляет программу, состоящую из 5 занятий по основным темам:

1. Основные представления об ишемической болезни сердца, состояние проблемы, актуальность. Строение сердечно-сосудистой системы. Проводит врач-кардиолог и медицинская сестра

2. Факторы риска ИБС: психосоциальное напряжение, злоупотребление солью, курение, ожирение и малоподвижный образ жизни, наследственность, пол, возраст, отрицательное влияние алкоголя. Роль сахарного диабета в возникновении ИБС. Проводят врач-кардиолог, врач ЛФК, врач-эндокринолог.

3 Осложнения ИБС – инфаркт миокарда, внезапная смерть - почему они возникают? Самодиагностика сердечного приступа. Первая помощь. Проводят врач-кардиолог и медицинская сестра.

4 Немедикаментозные методы лечения ИБС, их роль в профилактике. Рациональное питание, исключение вредных привычек, физическая активность, снижение влияния стрессов. Рекомендации по здоровому образу жизни. Профилактика ИБС. Проводят Врач-кардиолог, врач-эндокринолог и медицинская сестра.

5. Медикаментозные методы лечения ИБС. Способы приема лекарств. Правила хранения лекарств. Итоговое занятие по проверке полученных знаний, проведение тестирования. Проводят Врач-кардиолог и медицинская сестра.

Основные цели обучения. • Информировать больных о природе их заболевания, факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний с акцентом на модифицируемые и немодифицируемые. • Обучить навыкам контроля уровня АД и ЧСС, оценке данных липидного спектра, показателей гликемии, индекса массы тела, оценке интенсивности

физической нагрузки в обычной жизни. • Обучить навыкам купирования ангинозных болей, а также необходимым правилам оказания первой доврачебной помощи при гипертонической кризе и приступе стенокардии. • Сформировать у пациентки активную позицию в отношении модификации факторов риска и улучшения собственного прогноза, включающего трудоспособность и качество жизни.

Продолжительность каждого занятия примерно 60 минут. Материал предлагался в интерактивной форме, электронные презентации на проекторе, при этом, все информационные блоки сменяются обсуждением полученной информации, рассмотрением клинических примеров, ролевыми играми.

В группу включали 5-7 работающих женщин. Занятия проводили 3 раза в неделю в вечернее время после рабочего дня, эпизодически занятия проводились на рабочем месте по согласованию с работодателем. При этом весь цикл для одной группы продолжался 2 недели. В комнате для обучения имеется удобная мягкая мебель, возможность приема горячих напитков: чай, кофе, минеральная вода.

Для решения задачи оценки экономической целесообразности профилактического вмешательства на уровне частно-государственного партнерства в 3х коллективах работников социальной службы, по согласованию с учредителем, проведен анализ затрат, ассоциированных с ССЗ в группах вмешательства и сравнения в течение 12 месяцев до и после профилактического вмешательства (табл. 5.5).

Расходы наблюдалось в обеих группах по отношению к стоимости обследования в начале и через год.

В группе школы здоровья зафиксировано снижение количества дней госпитализации по поводу ишемической болезни сердца и гипертонии для конечной экономии ТФОМС Пермской области, связанной с этими госпитализациями с первого дня пребывания в больнице

кардиологического или терапевтического профиля городской больницы в Перми стоимостью примерно 1700-3200 рублей в сутки. Согласно медико-экономических стандартов средняя продолжительность пребывания в больнице для стенокардии и гипертонии в течение 10 дней, то есть стоит около 20-25 000.

Таблица 5.5

Анализ затрат в группах на протяжении года

	Группа школы здоровья (n=100)		Группа сравнения (n=100)	
	До	Через год	До	Через год
Прямые затраты				
Дни пребывания в стационаре, всего	22,1	12,1	18,2	21,7
Стоимость госпитализации, руб. (согласно тарифам ТФОМС Пермского края за 2012 год)	41 523	21640	37 495	41 121
Обращение в поликлинику, количество посещений	24,3	4,3*	23,5	12,5*
Стоимость амбулаторных посещений, руб (согласно тарифам ТФОМС Пермского края за 2012 год)	6070,0	1225,5	5697,0	3562,5
Вызовы службы СМП	3,5	0	3,1	2,0
Стоимость вызовов СМП (согласно тарифам ТФОМС Пермского края за 2012 год), руб.	9837,4	0	7335,6	3456,7
Профилактическое обследование (согласно тарифам ТФОМС Пермского края за 2012 год, также платные услуги, согласно прайса ООО Клиника женского	93 085		93 085	

здоровья), руб.				
Профилактическое вмешательство, руб.	75 025			
Повторное обследование, руб.		93085		93085
Прямые затраты, всего, руб.	225540,4	115950,5	143612,6	141225,6
Непрямые затраты				
Временная нетрудоспособность, дни	258,4	43,2	257,4	312,7
Временная нетрудоспособность, руб.	234 056	56 134	245789	303345
Затраты, всего				
Всего, руб.	459596,4	172084,5	389401,6	445570,6

В группе ШЗ отметили сокращение числа амбулаторных посещений кардиолога, эндокринолога и терапевта, что отражается на финансовых вложениях и страховых компаний, и территориального фонда обязательного медицинского страхования Пермского края, стоимость посещения в 2011-2012 году была 215-225 рубля каждое, не включая проведение дополнительных клинических исследований.

Частота амбулаторно-поликлинической помощи в группе сравнения снизилась, но в гораздо меньшей степени, возможно, из-за процесса первичной диагностики и выявления факторов риска развития ИБС на ранней стадии и доведения этой информации до работающей женщины.

В группе вмешательства в течение года до участия в программе профилактики составил 3,5 вызова скорой медицинской помощи, во время после участия в программе в вызовах не. В группе сравнения путем вызова скорой медицинской помощи увеличилось примерно на 20%.

В ШЗ значительно сократилось количество дней временной нетрудоспособности по ССЗ. В группе сравнения зафиксировали увеличение дней временной нетрудоспособности, связанной с ССЗ.

Соответственно, в группе сравнения наблюдается значительное увеличение расходов, связанных с временной утратой трудоспособности. Не посещая занятия ШЗ, но, зная факторы риска ССЗ, пациенты чаще прибегают к медицинской помощи.

Анализ временной нетрудоспособности фоне школы здоровья и лечения в коллективах социальной службы, находящихся под контролем работодателя, является одним из наиболее эффективных подходов к оценке профилактики в первичном звене здравоохранения.

Всего расходы, связанные с ССЗ в группе ШЗ в течение года наблюдения были ниже, чем в группе сравнения и составил 172 084,5 и 445570,6 рублей, соответственно.

Неоднократно в литературе описано, что имеется более высокая частота медицинских консультаций у женщин[261, 209]. Как правило, женщины чаще принимают решение обратиться за медицинской помощью [327], потребляют больше ресурсов на здравоохранение [135] . Известно, что женщины более внимательны к своему здоровью, так что они имеют право не только на профилактическое обследование, но и на профилактическое вмешательство с целью снизить ФР ССЗ.

На сегодня только профилактический скрининг без дальнейшего профилактического вмешательства у женщин, экономически нецелесообразно, так как это сопровождается ростом затрат, связанных с ССЗ.

В период наблюдения в группе вмешательства зафиксировано значительные изменения: снижение САД на 6,0 мм рт., снижение ДАД на 5,8 мм рт.ст., коррекция липидного профиля нашей пациентки снижает риск по шкале PROCAM на 10-15 пунктов.

В группе сравнения САД, ОХС и риск PROCAM в период наблюдения увеличились, и ДАД существенно не изменилась.

При анализе эффективности программы получены данные, где выявлено, что стоимость сокращения САД на 1 мм рт. рассчитанного на 100 социальных работников составила 12 152 рублей и ДАД - 11 350 рублей. В группе сравнения стоимость снижения САД была около 25 000 рублей с неоднократной сменой препаратов, но по ДАД снижение было неэффективным. Затраты на снижение гиперхолестеринемии всей группы на 0,1 ммоль /л составила 21 083 рублей. Затраты на снижение сердечно-сосудистого риска в группе вмешательства были довольно высокими – 60 450 рублей, в том числе влияния на все основные модифицируемые факторы риска: артериальная гипертония, избыточный вес, повышение уровня холестерина и физической активности.

На сегодняшний день ориентиров для нормирования или сравнительной оценки затрат, которые являются приемлемыми для достижения клинического эффекта, в доступной литературе почти нет. Тем не менее, результаты анализа экономической интервенции эффекта в клинике при разумных затратах имеют позитивную окраску, а в группе сравнения, значительные средства, потраченные на медицинское обслуживание и потери из-за временной нетрудоспособности сотрудников были значимыми и не сопровождались улучшением прогноза, т.е. в значительной степени, эти средства были использованы неэффективно.

Полученные данные убедительно свидетельствуют, что эффективная профилактика может быть основана только на принципах технологического цикла мер и не ограничивается только профилактическими осмотрами и должна сопровождаться вмешательствами, ориентированными на реальную потребность с акцентами на гендерные отличия и особенности коллектива. Кроме того, гарантия достижения значительного эффекта превентивного вмешательства очень призрачна [248]. К сожалению, даже в развитых

странах, понимание профилактики сердечно-сосудистых заболеваний не всегда приводит к практической реализации дифференцированного подхода.

Имеется экономическая целесообразность реализации профилактической программы с точки зрения работодателя. Бюджет профилактической программы в Клинике представлен в таблице 5.

Суммарные затраты Клиники составили 447 365 руб. в течение всего года. При анализе профилактического вмешательства с точки зрения работодателя мы попытались определить возврат инвестиций.

Вложения Клиники включали расходы на реализацию профилактического обследования (исходного и в динамике), направленного на основные факторы риска ИБС, включая метаболический профиль, а также Школу здоровья и составили 261 195 руб. в расчете на 100 человек группы ШЗ (таб.5.6).

При анализе показателей временной утраты трудоспособности в расчете на 100 000 руб. на предприятиях, при этом с учетом инвестированных в программу профилактически средств, оказалось, что в целом получено снижение нетрудоспособности на 88,4 дней за полноценный трудовой год (таб. 5.7).

Таблица 5.6

Затраты на Школу здоровья в ООО «Клиника женского здоровья»

	Все предприятия	С расчетом на 1 работника социальной сферы	
		Принял участие	Не принял участие
Профилактический скрининг, руб.	186 170	1861,7	1861,7
Профилактическое вмешательство, руб.	75 025	1500,5	-
Мониторинг эффективности, затраты	186 170	1861,7	1861,7
Затраты, всего	447 365	3223,4	3723,4

В целом реализация профилактической программы оказалась экономически целесообразной с точки зрения работодателя (здесь Министерство социального развития), так как на 100 000 вложенных в программу рублей было выработано внутреннего валового продукта на сумму 140 314,2руб., не только за счет снижения дней временной нетрудоспособности, но и повышения производительности труда во всей сфере.

Таким образом, возврат инвестиций учредителя составил 1,4 руб. на каждый 1,0 руб. затраченный на профилактическую программу для женщин, страдающих ИБС.

Таблица 5.7

Экономическое обоснование программы профилактики с точки
зрения работодателя

Показатель	Сумма, руб.
Вложения	261 195
Динамика временной нетрудоспособности по поводу ССЗ, включая ИБС	-99,4
Динамика временной нетрудоспособности на 100 000 руб., инвестированных, в профилактическую программу	-88,4
Внутренний валовой продукт, произведенный за счет снижения временной нетрудоспособности или недопроизведенный за счет повышения нетрудоспособности	+140 314,2
Возврат вложений на 100 000 рублей	$140\,314,2 - 100\,000 = 40\,314,2$

Зав рубежом нетрудоспособность оплачивает работодатель, а не Фонд социального страхования как в России. Работодатели заинтересованы в реализации программ профилактики и там накоплен практический опыт данных мероприятий. В интересах работодателя профилактические программы у работающего населения у нас в стране также должны быть косвенно связаны с временной нетрудоспособностью, что должно приводить к повышению производительности.

В последние годы зарубежные исследования показали, что программы профилактики на рабочем месте обеспечивают возврат от 1,5 до 3,0 \$ на каждый вложенный 1,0 \$ [172, 50]. Экономический эффект был несколько ниже в нашем исследовании, (1,4 руб. в каждый вложенный 1 руб.).

Данные проанализированы только за первый год наблюдения, а сравнение с зарубежными показателями трудно из-за различий в оплате случаев нетрудоспособности. В литературе показано, что полный эффект от реализации профилактических мероприятий реализуется примерно за 3,5 года [119], в связи с чем есть все основания предполагать, что, возможно, положительный эффект был бы более выраженный, но позже в 2014-2015 году.

Для оценки воздействия программы на временную нетрудоспособность с согласия учредителя (Минсоцразвития Пермского края) мы провели анализ статистической формы № 16-ВН «Сведения о причинах временной нетрудоспособности» за 2009-2012 гг. с последующей обработкой информации (табл. 5.8).

Наше исследование проводилось в течение длительного периода, не всегда учитывая календарный год. Однако 2011-2012 гг охватывают весь период исследования, за исключением окончания заключающего скрининга, который пришелся на первый квартал 2013 года.

В организованном коллективе возможно, свободное перемещение информации, что касается принципов здорового образа жизни, т.е. с методиками коррекции тревожно-депрессивного синдрома, принципами снижения и контроля веса и рационального питания могли ознакомиться и обучиться и лица в группе сравнения. Следует обратить внимание на то, что коллективы в 99% случаев являются женскими, и распространение информации в них намного выше.

В 2009-2010 годах количество дней и случаев временной нетрудоспособности по поводу ССЗ увеличивалось.

Средний возраст работников предприятий социальной сферы значителен ($45,1 \pm 12,9$ лет), состав коллективов стабильный в связи со спецификой работы с социально-значимым уклоном, рост количества листков нетрудоспособности по поводу ССЗ с увеличением возраста неизбежен. После проведенного обследования и ШЗ в 2011 году темпы роста снизились. У женщин после существенного увеличения в 2010 году (на 12,8%, что вероятно, могло быть в определенной мере вызвано профилактическим скринингом), а уже по итогам 2011 года отмечено сокращение дней временной нетрудоспособности, ассоциированных с ССЗ, а в 2012 г увеличение было незначительным. Данный процесс можно объяснить меньшим наблюдением за пациентками со стороны Клиники Женского здоровья и больше задач возлагалось на самоконтроль женщины.

Таблица 5.8

Форма № 16-ВН за 2009-2012 годах

	2009	2010 год		2011 год		2012 год	
		Абс.	% к 2009	Абс.	% к 2010	Абс.	% к 2011
Артериальная гипертензия							
Случаев	11,01	15,09	+37,0	8,28	-41,5	9,11	+10,0
Дней	112,44	152,41	+35,5	75,70	-50,3	87,04	+15,1
Ишемическая болезнь сердца							
Случаев	1,89	5,01	+165,0	2,34	-53,2	2,59	+10,6
Дней	24,34	78,06	+35,5	54,06	-30,7	58,89	+8,3
Все причины временной нетрудоспособности, исключая беременность и роды							
Случаев,	119,4	134,45	+12,8	101,72	-24,3	112,5	+10,6
Дней, в т.ч.	1197,9	1494,6	+24,7	1164,4	-22,0	1239,2	+6,4

При анализе временной нетрудоспособности по поводу ССЗ в зависимости от отдельных причин получены следующие результаты. Количество дней ВН, ассоциированных с АГ, среди всех работников в 2010 г увеличилось на +37,0%, а в 2011 г - сократилось на 41,5%, в то время как в 2012 г динамика оказалась незначительно отрицательной.

Выявленные тенденции показателей временной нетрудоспособности на предприятиях социальной сферы говорят о положительной реализации профилактической программы Школы здоровья для работающих женщин.

Таким образом, профилактическая программа и скрининг в организованном коллективе оказало влияние на динамику временной нетрудоспособности не только в группе вмешательства, но и всего предприятия в целом. В 2012 г после реализации сплошного профилактического скрининга общая нетрудоспособность предприятия сократилась, а показатель по поводу ССЗ - возросла.

Учитывая возраст социальных работников предприятий 45,1 лет и относительную стабильность состава, выявленную динамику следует признать положительной, так как без реализации программы, рост мог быть более выраженным.

За проведенную работу в коллективах социальных работников исполнителя в адрес Пермской государственной академии было направлено благодарственной письмо на имя руководителя учреждения.

Клинический пример.

Пациентка В., 55 лет. В течение 2 лет страдает ИБС и 2 года имеет желудочковую экстрасистолию, адекватной кардиотропной терапии не принимала; временами (при чрезмерных физических и эмоциональных нагрузках) беспокоили боли за грудиной и сердцебиения, по поводу которых не обследовалась. Менопауза 2 года, приливы редки. В анамнезе 3 родов, 4 беременности, 1 аборт.

Обратилась в ООО «Клиника женского здоровья» на вторую неделю с момента развития ухудшения состояния, рецидивировании приступов сердцебиения. Предъявляла жалобы на дискомфорт в области сердца, одышку во время приступов, приливы, а также выраженное снижение настроения и сонливость, чувство страха.

При осмотре: рост 160 см, вес – 7, при этом ИМТ 31. Состояние удовлетворительное, кожные покровы физиологической окраски, ЧСС 96 уд/минуту, АД 130/80-120/70 мм рт. ст., при перкуссии области сердца: правая граница сердца - на 0,8 см кнаружи от правого края грудины в IV межреберье, левая - по средне-ключичной линии в V межреберье, верхняя – по III ребру. При аускультации: ритм 2х членный правильный, шумов не выслушивается. Со стороны других органов и систем патологии не выявлено. ОАК: эритроциты 4,2 тыс, гемоглобин 122 г/л, тромбоциты 215 тыс., лейкоциты 4,5 тыс., СОЭ 18 мм/ч. ОАМ белок –отр., плотность 1018, лейкоциты – 2-3 п/зр. Биохимический анализ крови: креатинин – 76,5 ммоль/л (СКФ по формуле MDRD: 72 (мл/мин/1,73 кв.м) ХБП: 2 стадия (при наличии почечного повреждения) Cockcroft-Gault: 88 (мл/мин); BSA: 1.81 (кв.м)), глюкоза- 5,7 ммоль/л, мочевины -3,96 ммоль/л, АЛТ 18 ед/л, АСТ -12 ед/л, общий холестерин 5,4 ммоль/л, ЛПНП 3,2 ммоль/л.

При обследовании суточное мониторирование ЭКГ – 58 желудочковых экстрасистол за сутки, Эхо-КГ - ФВ левого желудочка 67%, КДРЛЖ 52 мм, КСРЛЖ 33 мм, КДОЛЖ 121 мл, КСОЛЖ 49 мл. ЭВЗД при пробе с реактивной гиперемией составила 9,7%. Показатель ИЭМ 1,8. Тестирование по HADS тревога – 8 баллов, депрессия – 6 баллов (субклиническая тревожность).

Пациентке в комплексе с базисным лечением (бисопролол 5 мг/сутки, кардиомагнил 75 мг/сутки, аторвастатин 20 мг/сутки) был проведен курс лечения триметазидином по схеме: в дозе 70 мг/сут – 3 месяцев. Каких-либо осложнений, побочных эффектов на фоне терапии не отмечено.

На 80% уменьшение количества приступов стенокардии и пациентка прекратила принимать короткий нитроглицерин.

После проведенного курса провели лабораторно-инструментальное обследование.

По результатам мониторирования ЭКГ выявлена 1 ЖЭ в сутки (уменьшение более 99%). При проведения кардиосонографии значимых изменений не зафиксировано. Произошла нормализация ЭВЗД до 14,3%. ИЭМ увеличился до 2,4. Тестирование по HADS тревога – 4 баллов, депрессия – 4 баллов (норма).

В дальнейшем наблюдение проводилась амбулаторно в условиях частной медицинской клиники, с возможностью использования электронных ресурсов для консультации и дальнейшего наблюдения.

В динамике через 1 год – пациентка продолжала принимать кардиотропную терапию: бисопролол 5 мг/сутки, антиагрегант 75 мг в сутки и аторвастатин 20 мг/сутки. При этом отмечено, что пациентка в течение года наблюдения ни разу не обращалась за медицинской помощью, в т.ч. не было госпитализации, а также ни разу не

воспользовалась листком нетрудоспособности по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, продолжает свою трудовую деятельность.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.

В рамках проведенного исследования представлена концепция развития и прогрессирования гормонально-метаболических нарушений и структурно-функционального ремоделирования сердечно-сосудистой системы у женщин среднего возраста, имеющих ИБС, в зависимости от возраста и проявлений климактерического синдрома.

На сегодня мы имеем четкое отражение гендерных различий в клинической картине, кардиальных событиях и смертности, связанной с сердечно-сосудистых заболеваний [204,49]. Но сожалению, еще предстоит обратить внимание на диагностику и лечение в условиях половых особенностей, в частности, отражающие неполное понимание физиологических и клеточных механизмов, которым способствуют различия в этиологии ССЗ, и неспособности рассмотреть их влияние на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств, используемых для лечения большинства ССЗ [314,89]. Прогресс в понимании этих механизмов является медленным из-за продолжающегося использования мужчин во многих исследованиях, отсутствие указания пола и гормонального статуса, а также отсутствие отчетности результатов клинических испытаний по отношению к полу [209,272]. Фундаментальной генетической основой половых различий является дополнение половых хромосом: XY у мужчин и XX у женщин. Несколько генов этой хромосомы связаны с несколькими факторами сердечно-сосудистого риска, включая артериальное давление и повышении ЛПНП [39,34]. У мужчин европейских линий, повышенный риск ИМ связано также с вариантами на конкретной области Y-хромосомы, отвечающей за адаптивный иммунитет [139]. Y-хромосома нужна для развития яичек, как основного источника тестостерона у мужчин. Для обеспечения чувствительности к тестостерону требуется рецептор андрогена, который расположен на X-хромосоме. Характерной

чертой X-хромосомы является большая вариативность фенотипов у женщин, чем мужчин [68]. Изменчивость физиологических реакций у женских особей используется для оправдания исключения самок животных из многих фундаментальных исследований. Тем не менее, данные особенности могут быть проанализированы в соответствующих экспериментах [228]. Что мы и попытались сделать в нашем исследовании.

Наблюдается высокий процент распространенности модифицируемых факторов риска ССЗ среди работающего населения.

При этом у мужского населения лидируют: курение в 60,4%, гиперхолестеринемия - 49,81%, избыточная масса тела - 59,2% и артериальная гипертензия - 40,8%, у женского – избыточная масса тела в 58,4%, гиперхолестеринемия - 47,1% и АГ - 34,4%.

Но при этом имеются особенности, связанные с тем, что у мужчин уровень САД и ДАД выше в молодом возрасте, а у женщин эти показатели больше в постменопаузальный период 55-64 года. При этом распространенность АГ среди женщин 55-64 лет составляет 55,3% vs 53,9% мужского показателя в этом возрасте.

Уровень ОХС у мужчин выше во всех возрастах, что связано как с генетическими эффектами хромосомного набора, так и с наиболее распространённым модифицируемым ФР ССЗ курением. В 2011 году при проведении корреляционного анализа выявлено, что показатель ОХС имеет отношения с возрастом 0,21; с полом 0,86; ИМТ 0,7; уровнем глюкозы 0,78; ТТГ 0,98; уровнями САД 0,10 и ДАД 0,1.

При этом распространенность гипотиреоза у мужчины выше (у женщин в 2011 году 8,3%, у мужчин 11%). Низкая диагностика гипотиреоза у мужского населения, связана тем, что у женщин во время репродуктивного периода рекомендован контроль уровнем тиреоидных гормонов, а мужчины под наблюдение не попадают. По данным

колорадского популяционного исследования распространенность гипотиреоза варьирует от 4 до 21% у женщин и от 3 до 16% у мужчин в зависимости от возраста. В возрастной группе 45–54 года частота гипотиреоза у женщин составила 10%, у мужчин 5% [228,52]. Выявленная сильная взаимосвязь уровня ТТГ у мужчин с уровнем ОХС 0,87, требует контроля ТТГ при коррекции липидного спектра у мужской когорты.

Мы видим, что уровень ИМТ выше у женского населения, при сравнении динамики ИМТ среди мужчин можно сделать вывод, количество с ожирением и избыточной массой тела несколько увеличилось с 40,5% до 43,1% для избыточной массы тела и с 13,5% до 16,1% для ожирения. Но в динамики количество лиц женского пола с избыточной массой тела снизилось с 36,6% до 34,8% . Распространенность ожирения изменилась с 25,5% до 22,1%.

Увеличение потребления пищи, в сочетании со снижением расходов (как в результате и у городского населения усугубляется гиподинамией) привело к резкому увеличению распространенности ожирения, которая в настоящее время считается глобальной эпидемии. Тучность была признана независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [228,52], главным образом из-за гипертензии, диабета и дислипидемия, связанных с ним. Риск особенно высок у людей с большими объемами живота (висцерального) жира, который является источником биологически активных медиаторов, которые не только способствуют инсулинорезистентности, но также пагубно влияют на липидный профиль, артериальное давление и сосудистое воспаление [276]. В результате повышенной активности и производства факторов роста с провоспалительной активности, включая ангиотензин II и эндотелина-1 ожирением пациенты подвергаются повышенному риску для атеросклеротических сосудистых осложнений, таких как инфаркт

миокарда и инсульт [276]. Несмотря на их высокую распространенность ожирения и сопутствующих заболеваний остаются недолеченным в первичной медицинской помощи. Преобладающим причинами являются чрезмерное потребление калорий в сочетании с отсутствием физической активности, особенно у городского населения.

Распространенность избыточного веса и ожирения непрерывно увеличивается в обоих мужчин и женщин. В нашем исследовании мы выявили, насколько важен данный вопрос среди работающего населения: распространенность различных степеней избыточной массы тела среди населения высокая 58,4% в 2007 году и 56,6% в 2011 году. При этом у женщин с динамикой по возрастным когортам мы видим значимое увеличение ИМТ именно в период наступления менопаузы с 35-44 лет ИМТ $25,83 \pm 4,99$ до $29,07 \pm 4,80$ в 55-64 года, в отличие от мужчин, где ситуация более стабильная $26,80 \pm 5,13$ vs $27,67 \pm 5,27$ в тех же возрастах.

Во второй части работы в исследования были взяты именно женщины, так как большинство клинических исследований проведено на мужском населении и профилактика направлена на мужскую когорту.

Гормоны, влияющие на транскрипцию гена, вызывают геномные эффекты, и более быстрые переходные эффекты, называемые не-геномные.

Фенотипическое выражение их могут быть классифицированы как организационные, т.е., которые остаются после удаления половых желез или при недостатке половых гормонов, или активационных, т.е. влияние фенотипов, которое обратимо с удалением или заменой конкретного гормона. Основные воздействия эстрогенов на ССС у женщин представлены (рис. 6.1).



Рис. 6.1. Основные эффекты эстрогенов на женский организм

Таким образом, половые различия в этиологии ССЗ будут отражаться в суммарном вкладе хромосомного набора, и организационно-активационных эффектов половых стероидных гормонов.

У женщин, сердечно-сосудистая система адаптируется к требованиям кровеносной системы развивающегося плода. Основные механизмы вегетативной регуляции сосудистого сопротивления и сердечной функции, регулирование объема, а также сосудистого и сердечного ремоделирования будут отличаться от мужчин. Учет организационных и активационных эффектов гормонов в дизайнах экспериментов и исследований требуют внимания к гормональному статусу и истории беременности.

Молодые мужчины, как правило, имеют более высокие средние САД и ДАД, чем у женщин соответствующего возраста, и на уровне

среднего возраста, распространенность гипертензии выше среди мужчин, чем женщин. Но с возрастом, распространенность гипертензии увеличивается у женщин, в конечном счете, превысив из подобранных по возрасту мужчин [49,94]. Что было выявлено и в нашем исследовании по уровням АД с повышающейся тенденцией за пятилетний период, а также по возрастам.

По сравнению с нормальным артериальным давлением, уровни давления пропорционально выше именно в период предшествующий менопаузе и постменопаузы 44-54 лет, чем у сопоставимых по возрасту мужчин, что может иметь большее влияние на органы-мишени [74]. Следует обратить на высокую распространенность АГ именно в возрастных группах у женщин 55-64 лет до 55%. Отношения для развития гипертензии у женщин, связанных с дефицитом эстрогенов в период менопаузы указывает на активационных эффектов половых стероидов в регуляции артериального давления. Следует обратить внимание на повышение распространенности АГ именно в период 45-64 лет, поскольку АД ниже в пременопаузе по сравнению с женщинами в постменопаузе, гипертензия налагает гемодинамическую нагрузку на сердце к среднему возрасту по сравнению с соответствующим возрастом у мужского пола, и, таким образом, способствовать большему изменению ЛЖ [329,47]. У женщин, ремоделирования сердца в ответ на повышение нагрузки объема, связанных с беременностью является адаптивным. Тем не менее, с возрастом и развитием гипертензии, механизмы, необходимые для ремоделирования сердца во время беременности может стать неадаптивными. Женщины, которые имели повышение АД во время беременности, имеют более высокий риск для АГ и других ССЗ [85, 54]. Длительное повышение АД включает в себя постоянную активацию нейрона-гормональной оси, микрососудистых нарушений, влияющих на потерю функциональных миоцитов через

апоптоз и пролиферации фибробластов, при этом гибернацию оставшегося жизнеспособного миокарда, что приводит к изменениям внеклеточного матрикса миокарда, т.е. ремоделирования миокарда [58,286].

Концепцию «менопаузального метаболического синдрома», учитывающего влияние менопаузы на распределение жировой ткани, инсулинорезистентность, показатели липидного обмена, систему гемостаза, влияние заместительной гормональной терапии на эти показатели впервые выдвинули Spencer CP. и соавт. (1997). Менопаузальный метаболический синдром представляет собой совокупность факторов риска развития сердечнососудистых заболеваний у женщин в менопаузе обусловленный дефицитом эстрогенов.

Анализируя влияние модифицированных факторов риска и состояние половых желез на возникновение, и развитие ИБС, было установлено, что наиболее распространенным ФР, встречающимся в основной группе является отягощенная наследственность в 76%, избыточная масса тела у 63%, из них больше андроидного типа в независимости от наличия МЦ, в группе сравнения избыточной массой тела страдали 45%, при этом андроидное ожирение лидировало в подгруппе менопаузы, а гиноидное с сохраненным МЦ.

Кроме того развитие ожирения ускоряется после менопаузы; такие факторы, как потеря эстрогенов, процесса старения и изменения в образе жизни [276]. Эффект менопаузы на животных показывает нам, что сокращение циркулирующих уровней эстрогена, даже после овариоэктомии, может влиять на увеличение массы тела, но при этом может быть нивелировано назначением экзогенных эстрогенов [204,49,65,272]. Эстрогены регулируют распределение жира тела у животных и человека. У женщин в пременопаузе жировая ткань расположена в области подкожного депо, в то время как мужчины и

женщины в постменопаузе склонны накапливать жир в висцеральных депо [75,228,88]. Мы выявили, что в группе сравнения у женщин с сохраненным МЦ гиноидный тип был представлен в 55% по отношению к женщинам с ИБС и МЦ, где анроидное ожирение было в 77%. Это объясняется полиморфизмом гена эстроген рецептор α (ER α), который связан с повышением абдоминальной жировой массы у женщин с сохраненным МЦ [292-181]. Учитывая неблагоприятные метаболические изменения, связанные с повышенной висцеральной жировой массой [294,212] приводит к увеличению риска ССЗ [1-5].

Эстрогены могут также играть аналогичную роль у мужчин, поскольку мутации ER α у молодых мужчин связаны с резистентностью к инсулину и аномальные уровни IGF-1 [276,179], а также с формированием преждевременной ишемической болезни сердца [7,10]. Эстрогены могут взаимодействовать с рядом нерепродуктивных органов, таких как костная, сердечно-сосудистая, иммунная и центральная нервная системы [306,12,141]. Активации ядерных эстрогеновых рецепторов в клетках-мишенях, в качестве факторов транскрипции для регулирования выражение целевых генов, в конечном счете, контролирует клеточный рост, дифференциацию и гомеостаз [9]. Имеется два типа ядерных рецепторов к эстрогену, расположенных на отдельных хромосомах [10] и называются ER α и ER β . Субпопуляции ER α и ER β локализованы на плазматической мембране, где их активация вызывает различные внутриклеточные сигнальные каскады, тем самым посреднический «быстрый эффект» эстрогена [9,152]. Некоторые из этих «быстрых эффектов» в настоящее время известно через опосредованное действие белка G в сочетании эстрогеновыми рецепторами (GPER), ранее называли GPR30, которые преимущественно расположены в эндоплазматическом ретикулуме [11]. GPER широко представлены в многочисленных человеческих органах, в том числе жировой ткани

[270,37], и вовлечены в эстроген зависимые физиологические иммунные функции, а также в работу центральной нервной и сердечно-сосудистой системы [229,94, 327]. GPER был связан с такими заболеваниями, как ожирение, инсулинорезистентность и гормоночувствительные новообразования [77]. Но сложное взаимодействие между ER α и GPER, еще не полностью изучены [9-12, 327]. В то время как у женщин с сохраненным МЦ, 17 β -эстрадиол синтезируется в яичниках во время МЦ, истощение яичников фолликулов в период женщин в период перехода приводит к неуклонному снижению производства эстрадиола. Эстрон становится преобладающим эстрогеном у женщин в постменопаузе [212]. Таким образом, у женщин в постменопаузе, основным источником эстрогенов является преобразование надпочечников андрогенов тестостерона и андростендиона в 17 β -эстрадиола и эстрона, которое происходит в жировой ткани [166]. Это преобразование катализируется ферментом ароматазой, активность которого увеличивается со старением [121,282]. Следует отметить, коэффициент конверсии - количество эстрогенов и андрогенов как суррогат ароматизации, но при этом он также ускоряется в тучных людей, вероятно из-за увеличения числа адипоцитов (где ароматазы больше), а не с увеличением активности ароматазы [179]. Действительно, изменения в организме жировой массы отрицательно коррелирует с общим 17 β -эстрадиола и эстрона в сыворотке у женщин в постменопаузе [244]. Что и было выявлено в нашем исследовании, где подгруппе ИБС имелись отрицательные корреляции эстрадиола с ИМТ -0,26, но и ОТ/ОБ -0,2. При этом наибольший объем талии был зафиксирован у женщин, имеющих ИБС и менопаузу и достиг 100 см. Ассоциация меняется с течением времени от наступления менопаузы, и изменения гормонального статуса может занять до 6 лет [315]. Кроме того физическая активность понижает эстрон в сыворотке

[244]. Таким образом, синтез эстрогенов у женщин в постменопаузе определяется возрастом, массой тела и физической активностью [306].

И наоборот плазменные концентрации половых гормонов-глобулина, белок, связывающий половых стероидов в плазме крови, уменьшение с увеличением веса тела и в частности брюшной ожирения [315]. Это приводит к увеличению несвязанного, биологически активного эстрогена, который связан с повышенным риском для гормончувствительных опухолей, таких как рак молочной железы у полных как женщин, так и мужчины [319]. Эстрогены в сыворотке увеличиваются при гипогонадизме у мужчин, что объясняется повышенной ароматизацией андрогенов в жировой ткани [170]. В результате, хотя плазменные уровни эстрогена у мужчин являются низкими по сравнению с женщинами, местные концентрации могут быть гораздо выше и физиологически соответствующие на месте производства и/или действий, где они могут достичь микромолярных концентраций [325]. Кроме того уровень увеличения эстрогена у мужчин гипогонадизмом, возможно идет при посредничестве ингибирования гонадотропин релиз фактора через активацию гипоталамо-эстрогеновых рецепторов [253]. Дефицит тестостерона может усугубить развитие ожирения и гиперинсулинемия, которая, в свою очередь, будет подавлять синтез андрогенов яичек еще больше, что приводит к порочному кругу [319,20,327]. Зарегистрировано повышение резистентности к инсулину у людей с гомозиготной мутацией гена ароматазы [179, 204], а также у пациентов с мутацией ER α [22,204], указывающее, что эстрогены и их клеточные мишени, имеют важное значение для поддержания гомеостаза у мужчин. Вместе с этим, изменения в отношениях между эстрогенами и метаболизмом андрогенов отрицательно влияют на чувствительность к инсулину и метаболизм жира, независимо от пола. Эстрогены известны как регулятор состава тела, энергетический баланс и чувствительность

инсулина в обеих женщин и мужчин, недавно рассмотрели в другом месте [235,253]. Вес тела увеличивается по нескольким условиям, связанных с дефицитом эстрогенов, а именно овариоэктомии, синдром поликистозных яичников или отсутствие функционального гена ароматазы. Эстрогены не только уменьшение потребления пищи через «прямой» (центральной нервной системы) эффект [23], но также через взаимодействие с другими гормонами, которые регулируют потребление пищи, например, инсулин и лептин, грелин, нейропептида Y [304].

Эстрогены повышают чувствительность печени к инсулину, при этом уменьшается глюконеогенез и гликогенолиз [281], и увеличение производства инсулина в островках Лангерганса [324]. Эстроген также предотвращает апоптоз β -клеток [292], уменьшает провоспалительные сигнализации [241] и улучшить действия инсулина [241]. Таким образом большее количество висцеральной жировой ткани в сочетании с более низкой концентрацией эндогенных эстрогенов может быть связано с выше повышением резистентности к инсулину по сравнению с женщинами в сохраненным МЦ [256] и может, таким образом способствовать половым различиям в развитии с сердечно-сосудистых заболеваний [9].

Нарушение чувствительности к инсулину/глюкозе и гиперинсулинемия были отмечены у женщин при снижении функциональных ER α [141]. Нарушение инсулинчувствительности обусловлено либо недостаточном подавлении инсулином производства печеночной глюкозы или нарушением действия инсулина в скелетной мышце [31]. Адипонектин, который связан с подавлением сопротивления инсулину и воспаления, уменьшается в отсутствие ER α , а маркеры системного воспаления [216] увеличиваются. Изменения связанные воспалением после индуцированного повреждения панкреатических островков были описаны в 2006 году [292]. Инсулин

стимулирует в скелетных мышцах поглощение глюкозы, при посредничестве изоформы транспортера глюкозы [216], но процесс подавляется в отсутствие стимуляции ER α [31]. Но при этом ER β действует как ингибитор рецепторов гамма (PPAR γ) деятельности, основных регуляторов метаболизма глюкозы и липидов [33,250]. GPER широко представлен в репродуктивной и сердечно-сосудистой системах [270], а также в панкреатических островках, адипоцитах, нейронах и воспалительных клетках [206]. Соответственно недавно было предложено для GPER, кроме ER α и ER β , роль в регуляции метаболических функций, связанных с ожирением. Дефицит GPER оказался связан с повышенной висцеральной ожирением [206] и поддерживается концепция, что GPER активации оказывают тормозящее действие на потребление пищи, вес тела и жировой массы [37]. Исследования предполагают, что GPER это важный регулятор эстроген зависимых эффектов (вес тела и метаболизм глюкозы), хотя на сегодняшний день мало данных о антиадипогенном эффекте, ER α , ER β и GPER.

С клинической точки зрения следует отметить, что ожирение связано с повышенным риском ССЗ, вне зависимости от сопровождающих его изменения метаболического статуса [38]. Кроме того предотвращение увеличения веса или потери и поддержания веса тела может также уменьшить риск ряда других связанных с ожирением заболеваний.

Нами представлены нарушения углеводного обмена в группах. Анализируя полученные результаты, можно отметить, что только 42% женщин страдающих ИБС не имели нарушений в углеводном обмене, в группе сравнения у 73% углеводный обмен нормальный.

Обращает на себя внимание, что число женщин из основной группы с нормальным уровнем гликемии уменьшается в постменопаузе. Среди женщин без ИБС наблюдается та же тенденция: сокращение числа

женщин с нормогликемией у женщин в постменопаузе и увеличение их количество с нарушенной толерантностью к глюкозе. Данные согласуются с результатами других исследований, нарушения углеводного обмена, возникающие при переходе в менопаузу, с каждым годом после прекращения функции яичников, эта вероятность увеличивается на 6%.

Имеются определенные аспекты изменений углеводного обмена, возникающих у женщин в постменопаузе (рис. 8.2). Они усиливают отложение гликогена в миокарде и предотвращают истощение их запасов, контролируя ферменты, участвующие в метаболизме углеводов и жирных кислот, уменьшая производство глюкозы в печени, снижая уровень инсулина натощак и чувствительность к инсулину повышается, тем самым увеличивается толерантность к глюкозе. Их появление дефицита ставит еще больше невыгодное положение женщин в постменопаузе, способствует возникновению и дальнейшему прогрессированию нарушений углеводного обмена [276,327].



Рис. 6.2 Механизм развития нарушения углеводного обмена у женщин в менопаузе.

Метаболизм глюкозы является одной из главных особенностей метаболического синдрома, патогенетические механизмы, которые инсулинорезистентность и повышение активности симпатической нервной системы, и гиперкатехолемии является связующим звеном между ними и развитию гипертонии. Увеличение тонуса симпатической нервной системы способствует следующие изменения, характерные для нарушенной толерантности к глюкозе: увеличение глюконеогенез в печени, но уменьшение секреции инсулина, снижение чувствительности к инсулину, что приводит к снижению потребления глюкозы скелетными мышцами. Нарушение толерантности к глюкозе, независимо от его превращения в диабет является фактором риска для сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома [31,270].

При анализе изменений липидного профиля, интересно рассмотреть проценты атерогенных фракций липидов у больных с ишемической болезнью сердца и женщин из группы сравнения. Было установлено, что наиболее часто встречается высокие уровни холестерина ЛПНП, менее выраженной гипертриглицеридемией и снижение концентрации холестерина ЛПВП, но в группе женщин с ИБС в постменопаузе уровень ТГ превышает 2,4 ммоль/л и был взаимосвязан с ОТ/ОБ и ИМТ, т.е. увеличивался при прогрессировании абдоминального ожирения.

Результаты, полученные в исследования, согласуются с многочисленными литературными данными. У женщин в постменопаузе показано значительное увеличение атерогенных липидных фракций, таких как ЛПНП, ЛПОНП, ТГ, чем до наступления менопаузы. Женщины в пременопаузе имеют более низкий уровень ТГ, чем после менопаузы. Такие нарушения липидного профиля, вызванной дефицитом эстрогенов. В норме эстрогены, уменьшают ЛПНП на 10-20% путем расширения удаления ЛПНП рецептора клеток печени, а также ингибируется окисление ЛПНП и, таким образом, ограничивается образование атеросклеротических бляшек, повышается уровень холестерина ЛПВП от 20-30% в связи с увеличением производства аполипопротеина А и снижением скорости его клиренса. Другие инструменты, которые повышают атерогенные фракций липидов и снижают антиатерогенного фракций у женщин в постменопаузе, вероятно, в связи с избыточным образованием висцерального типа ожирения и нарушение метаболизма глюкозы. Снижение чувствительности к инсулину и гиперинсулинемии компенсационные последующие результаты развития в повышенной синтеза холестерина в печени, а также ЛПНП и триглицеридов с последующим активации липопротеинлипазы, который гидролизует триглицериды в липопротеинов очень низкой плотности и триглицеридов

освобождены от жирных кислот и глицерина, которые включены в жировой ткани и инсулина под действием нейтрального жира синтезируют из них и ЛПОНП и ЛПНП. Гиперинсулинемия повышает чувствительность рецепторов ЛПНП и ЛПОНП в артериальной стенке, они входят в интиму артерий.

Для изучения симптомов менопаузы и их влияние на развитие заболевания коронарной артерии, мы проанализировали их с помощью модифицированного менопаузального индекса. Распространенность климактерических проявлений среди больных ИБС больше пациентов с умеренной и тяжелой формой. При анализе уровня половых гормонов в плазме крови женщин без ИБС и больных ИБС, отмечено существенное различие между возрастными женщинами, а не в наличии в ИБС. При оценке показателей проявлений менопаузы - изменение индекса, которые является патологическим симптомокомплексом, в группах здоровых и женщин с ИБС, имеются различия. В группе сравнения у 63% и 72% в зависимости от МЦ вообще отсутствовали признаки КС. На фоне ИБС только в 28% и 42,5 %. Обращает на себя внимание, что процент легкого КС в 44% у женщин с ИБС в период постменопаузы. Выявление умеренной и тяжелой степени выраженности модифицированного менопаузального индекса у больных ИБС женщин, преимущественно в пременопаузе, обусловлено перестройкой гормонального профиля, психоэмоциональных и физических реакцией на изменения. ММИ при проведении корреляционного анализа в группе ИБС и МЦ имел отношения с возрастом 0,32 и показателями вариабельности ритма сердца с SDNN -0,32; LF 0,45; HF -0,31, уровнем тревоги 0,54; во 2 группе с LF 0,21; HF -0,21, уровнем депрессии 0,32.

Поскольку измененные концентрации гормонов, как в постменопаузе основной и групп сравнения в среднем повышение ФСГ в 5 раз и концентрации эстрадиола у женщин в постменопаузе

снижается в 3,5 раза , 9 раз прогестерон, но при этом концентрация тестостерона повышена в постменопаузе в 2,5 раза и в 2,2 раза ДГЭА.

В пременопаузе концентрации тестостерона и ДГЭА имеют значительное увеличение с возрастом женщин как в основной, так и в группе сравнения. Эти данные указывают на увеличение в сыворотке обеих групп, которые после менопаузы, изменение уровня общего тестостерона , и ГСПГ снижение как следствие, что ведет к увеличению свободного индекса тестостерона. Как известно, индекс свободного тестостерона, представляет собой отношение общего количества тестостерона к ГСПГ % и коррелирует с содержанием свободного биодоступного тестостерона, что свидетельствует о патологическом увеличении концентрации андрогенов. Большая часть циркулирующего тестостерона (около 97 - 99%) подвергается взаимодействию с ГСПГ, и свободный тестостерон (1-3%) может взаимодействовать с клеточными рецепторами, воспроизводя воздействие андрогенов в тканях. Синтез ГСПГ снижается с увеличением уровня андрогенов и снижения эстрогенов у женщин в постменопаузе, так как без ИБС и больных ИБС. Низкий уровень ГСПГ, и высокий индекс андрогенов коррелируют с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. Похоже, что основной функцией ГСПГ, это ограничить концентрацию свободного тестостерона в сыворотке крови, в связи с тем , что тестостерон в ГСПГ связывается с большим сродством, чем эстрадиол, поэтому изменение его концентрации свободных изменения тестостерона в большей степени, чем свободный эстрадиол. Увеличение концентрации ГСПГ значительно снижает индекс свободного тестостерона и снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний, которое происходит у женщин в пременопаузе .

Мы провели анализ взаимосвязи ГСПГ с факторами риска ишемической болезни. На основании данных, что уровень ГСПГ коррелирует с центральной гемодинамикой, эндотелиальной дисфункции

и нарушением обмена веществ, и уровнем половых гормонов, мы предполагаем, что повышенная концентрация в сыворотке - маркер более благоприятное состояние сердечно-сосудистой системы, так как чем выше уровень, тем меньше факторы сердечно-сосудистого риска. Концентрация в сыворотке ГСПГ является основным фактором, определяющим баланс между андрогенов и эстрогенов. По мере повышения уровня ГСПГ доля свободно циркулирующего тестостерона увеличивается, и его биологические эффекты усиливаются, хотя общая концентрация гормона у женщин обеих групп в постменопаузе может не выйти за пределы допустимого диапазона. Таким образом, андрогенные эффекты увеличиваются сильнее, чем эффекты эстрадиола, так как у тестостерона с ГСПГ сродство как выше, чем у эстрадиола. Прогестерон связывается с ГСПГ, хотя его активность существенно не изменилась. Эстрадиол, вытесняет не только андрогены от связывания с ГСПГ, но и увеличивает его синтез в печени.

При изучении эффективности концентрации кортизола в плазме крови, тенденция к увеличению его за счет активации постменопаузе симпатической - надпочечниковой системы, которая, кажется, может привести к перераспределению жировой ткани в брюшной полости и развитием ожирения андроида типа, характеризующейся более тяжелые нарушения обмена веществ.

Анализируя показатели концентрации лептина в плазме крови и ИБС и группе сравнения, как до, так и после менопаузы, мы получили достоверные разногласия. Чтобы объяснить этот результат, анализ ряда компонентов метаболического синдрома представленных в работе.

Значительная связь была обнаружена в плазме лептина с показателями липидного обмена, в частности непосредственно с ТГ и ЛПНП и обратной с ЛПВП, а также тесные отношения с показателей углеводного обмена, а именно глюкозы и инсулина.

Этот результат показывает, что лептин тесно связано не только с ожирением, но и с другими компонентами кардиометаболического синдрома и является фактором риска ИБС, как и атерогенные липопротеины, глюкоза, инсулин и, возможно, одним из важных факторов, влияющих на развитие и прогрессирование сердечно-сосудистой патологии.

Соотношение между степенью резистентности к инсулину, и индекс массы тела показывает, что лептин играет роль в развитии резистентности к инсулину и гиперинсулинемии. У женщин в постменопаузе с ожирением из-за пониженной чувствительности к лептину гипоталамических центров, наряду с инсулинорезистентностью может развиваться «лептин резистентность» (на фоне увеличения уровня лептина) [206] .

Проводя анализ данных, было установлено, что средняя концентрация мочевого кислоты в плазме крови исследуемой группы была $378,6 \pm 26,8$ мкмоль /л, в то время как в контроле $254,3 \pm 29,4$ мкмоль /л . В зависимости от концентрации мочевого кислоты в уровнях в плазме крови других компонентов метаболического синдрома, выраженных выразил прямую корреляцию между величиной гиперурикемии и показателями, отражающих степень ожирения (ИМТ, ОТ/ОБ) ($p < 0,01$).

Заболеваемость гиперурикемией у больных с метаболическим синдромом составила 56,7 %, у пациентов без метаболического синдрома 25,2 % . Тенденция к повышению уровня мочевого кислоты в плазме крови исследуемых женщин предполагает эндотелиальной дисфункцию, что имелося ЭЗВД под влиянием оксида азота, следовательно, можно предположить, что увеличиваются начальные маркеры атеросклероза. Проанализированы связи между мочевого кислоты и другими компонентами метаболического синдрома.

В ходе анализа концентрации мочевой кислоты в плазме крови других компонентов метаболического синдрома, имеется прямая взаимосвязь между величиной гиперурикемии и показателей, отражающих степень ожирения (ИМТ, ОТ/ОБ). Кроме того, концентрация в плазме мочевой кислоты непосредственно связана с уровнем ТГ, глюкозы, базальным уровнем инсулина, ЛПНП и уровня артериального давления. Эти данные согласуются с данными исследований, в которых была обнаружена положительная взаимосвязь между уровнями мочевой кислоты и триглицеридов, артериального давления. Наличие тесных отношений с триглицеридами свидетельствует о том, что они занимают промежуточное положение между гиперурикемией и повышенным уровнем холестерина.

Гиперинсулинемия и повышенная активность симпатической нервной системы и снижают почечный клиренс уратов, и, таким образом начинает развиваться гиперурикемия. Это связано с другими компонентами метаболического синдрома и может указывать на более высокий риск сердечно-сосудистых осложнений [Bovert P. и др., 1991.; Lehto C. и соавт., 2000].

Эти данные согласуются с результатами других исследований. С развитием менопаузы увеличивается частота АГ, которая является основным, но модифицируемым фактором сердечно-сосудистого риска, патогенез в менопаузы, которой имеет свои особенности: 1. женские гормоны уменьшают влияние на ренин-ангиотензиновую систему (РААС), что может привести к повышению артериального давления в результате повышения уровня ангиотензина II (АII), и уменьшить расход снижения уровня ренина. Функция гормона АII также и как контроллера функции жировых клеток может влиять на увеличение веса, именно как системное воздействие повышенного количества тканевого АII, лептина и интерлейкина, которые синтезируются в жировой ткани. 2. Отсутствие

эстрогена приводит к гипертонии, а также в связи с повышенной активностью симпатической нервной системы у женщин в постменопаузе, по сравнению с женщинами до менопаузы в крови начинает увеличиваться норадреналин и адреналин [241,141,31,183]. 3. повышение андрогенов крови вызывает увеличение активности симпатической нервной системы и РААС. 4. У женщин в постменопаузе развиваются гиперинсулинемия, что способствует повышению артериального давления. Это достигается за счет активации симпатической нервной системы, а именно через блокаду трансмембранных ионообменных механизмов и структуры клеточной мембраны, что приводит к повышенной сосудистой чувствительности к прессорным эффектам стенки сосуда. Имеется увеличение реабсорбции натрия в проксимальных и дистальных канальцах нефрона, в результате чего задержка жидкости и развитие гиповолемии, а также увеличение содержания натрия и кальция в артериальной стенке. Стимулирование пролиферации гладкомышечных клеток приводит к стенозу артерий и увеличивает сопротивление сосудов [85,242,200]. 5. Дисфункция эндотелия из-за дефицита эстрогенов способствует нарушению синтеза сосудорасширяющего - оксида азота, который ингибирует пролиферацию гладких мышечных клеток, а также ингибирует агрегацию тромбоцитов и снижает перекисное окисление липидов[58, 234,80]

При анализе сегмента ST в суточном мониторинге, в основной группе была зарегистрировано в перименопаузе среднем $3,58 \pm 0,65$ эпизодов ишемии, а за 24 часа $6,71 \pm 2,5$ мин. продолжительностью, и постменопаузе $5,24 \pm 0,7$ и $7,92 \pm 2,36$ мин., соответственно. В контрольной группе достоверных ишемических эпизодов ST не было было зафиксировано, но в некоторых случаях описаны неспецифические изменения сегмента ST - T не отвечающие критериям ишемии.

Активность тирозингидроксилазы в транспортировке и утилизации норадреналина, также зависит от эстрогена, особенно на периферии и в головном мозге [200,53,32]. Следовательно, пол и гормональный статус влияют на формирование ответов на вегетативную стимуляцию. Женские половые стероиды могут модулировать ответ на симпатическую активацию и могут стимулировать β -адренорецепторы [226, 66]. Вариабельность сердечного ритма уменьшается у женщин в период менопаузы [48,90]. В период менопаузы женщины с нормальной ФВЛЖ и те, кто имеют систолическую дисфункцию (сердечную недостаточность со снижением фракции выброса), имелись проявления симпатической активации и повышения уровня норадреналина больше, чем у подобранных по возрасту мужчин [90]. Барорефлекторная чувствительность также изменяется под воздействием эстрогенных гормонов, таким образом модулируется периферическое сопротивление в течение всего менструального цикла, беременности и менопаузы [257-140]. У женщин ИБС в постменопаузе имеет место наибольшее снижение общей вариабельности ритма сердца SDNN до $88,45 \pm 21,89$ мс, так и показателя rMSSD $19,89 \pm 12,89$, который отражает парасимпатическое влияние. При проведении анализа между возрастом и показателями вариабельности сердечного ритма (SDNN, RMSSD, PNN50) найдена связь между этими параметрами ($0,54$; $-0,21$; $-0,27$). Обращает на себя внимание параметр вегетативного баланса в течение суток, который определяется как соотношение общего спектра низких частот к общему спектру высоких частот (LF/HF сутки: у женщин с ИБС в постменопаузе данный показатель достигает $3,24 \pm 1,23$ по сравнению с женщинами в менопаузе без ИБС - $2,16 \pm 0,87$). Полученный результат согласуется с данными временного анализа ВРС и показывает максимально. Анализа данных выявил положительную взаимосвязь в 1 группе отношения LF/HF с показателем ММИ $0,41$ и уровнем тревоги $0,21$, во 2 группе с

уровнем депрессии 0,41 и ЭЗВД -0,21. По отношению к выраженности КС в 1 группе ММИ имел отношения с показателями variability ритма сердца с SDNN -0,32; LF 0,45; HF -0,31, уровнем тревоги 0,54; во 2 группе с LF 0,21; HF -0,21, уровнем депрессии 0,32. Наиболее выраженное снижение, как общей variability ритма сердца, так и показателя отвечающего за баланс вегетативной нервной системы у женщин в постменопаузе при сочетании ИБС и АГ (SDNN $78,47 \pm 54,87$ мс с достоверной разницей и показатель LF/HF $3,51 \pm 0,98$).

Управление сосудистым тонусом на местном уровне и функции микроциркуляторного русла модулируются факторами, освобожденными из эндотелия. Эндотелиальный оксид азота является одним из основных причин противодействия симпатически опосредованной вазоконстрикции. Потери оксида азота является отличительной чертой эндотелиальной дисфункции. В дополнение к модуляции сосудистого тонуса, оксид азота ингибирует пролиферацию клеток и ингибирует активацию тромбоцитов и адгезию моноцитов к эндотелию. Потеря этих функций способствует прокоагуляционному и провоспалительному состоянию, ведущему к сужению коронарных артерий и стимуляции ишемии миокарда и микро-сосудистых заболеваний [88] Неламинарные сдвиговые напряжения, возникающие в результате артериальной окклюзии регулирует экспрессию эндотелиального оксида азота (eNOS), в то же время, увеличивая высвобождение воспалительных цитокинов и окислительного стресса. Но при этом данные изменения могут запускать петлю обратной связи, которая усугубляет болезнь [184].

Имелись изменения функции эндотелия выявлено при проведении пробы ЭЗВД у наших пациентов. Мы обнаружили нарушения эндотелий зависимой вазодилатации именно у пациенток со сниженным уровнем эстрогена и наличием коронарной болезни сердца. Полученные данные дают основание предположить, что у женщин, страдающих ИБС, имеют

место характерные нарушения функции эндотелия сосудов, так как отмечаются достоверные отличия в реакции сосудистой стенки на реактивную гиперемия в группе больных ИБС. Это предположение подтверждается и результатами проведенных исследований биохимического маркера дисфункции эндотелия в плазме крови - фактора Виллебранда. Повышение уровня фактора Виллебранда у больных ИБС возникает вследствие повреждения эндотелиоцитов, что сопровождается увеличением его высвобождения и повышением концентрации в плазме крови. Между тем, изменения морфологии и функции эндотелиоцитов, указывающие на дисфункцию эндотелия, представляют собой один из основных факторов риска и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии у женщин в менопаузе. В миокарде, локальный синтез оксида азота может предотвратить эндомиокардиальный фиброз, блокируя сигнальный каскад с участием эндотелина, ангиотензин II, альдостерона, и β трансформирующего фактора роста [266]. Кроме того, во время процесса возбуждения и релаксации в миоците через оксид азота идет опосредованное увеличение цГМФ-индуцированного фосфорилирования тропонина. Это фосфорилирование способствует кальция-независимому диастолическому циклу, а при изменении обмена влияет на увеличение диастолической жесткости миокарда [218]. Что и было показано в нашем исследовании увеличения жесткости миокарда у женщин с ИБС в постменопаузе, особенно в сочетании с артериальной гипертензией. Показатели, характеризующие жесткость миокарда левого желудочка, при коронарной болезни значительно отличались от группы сравнения и указывали на снижении эластичности миокарда левого желудочка, а также повышении его жесткости у пациенток с ИБС обеих групп, а также у женщин без ишемической патологии, но в период постменопаузы. Показатель, отражающий эластичность миокарда - величина времени замедления потока E, снижался в контрольной группе от $180,35 \pm 3,73$ в

пременопаузе до $149,4 \pm 31,45$ в постменопаузе; в основной группе: $151,34 \pm 28,67$ в пременопаузе и $125,36 \pm 12,56$ у пациенток ИБС постменопаузы. Показатель соотношения интеграл А/общий интеграл трансмитрального потока, который отражает вклад предсердий в наполнение левого желудочка, возрастает в период менопаузы с негативным влиянием ИБС. Различия показателя конечно-диастолического напряжения стенки, который отражает напряжение стенки желудочка в конце диастолы, и свидетельствуют о выраженности снижения податливости миокарда левого желудочка с наступлением менопаузы и присоединении коронарной болезни сердца ($10,11 \pm 3,45$ vs $20,1 \pm 4,01$). При анализе показателей жесткости миокарда левого желудочка между больными ИБС и контрольной группой выявлено, что женщины с наступлением менопаузы имели достоверно большие значения интеграла А, соотношения интеграл А/интеграл Е, конечное диастолическое напряжение стенки на фоне низких значений времени замедления Е, что указывает на большую степень жесткости миокарда левого желудочка.

Производство оксида азота модулируется половыми гормонами [50]. При этом, эстроген активирует eNOS и увеличивает биодоступность оксида азота [72]. Тем не менее, у женщин в постменопаузе с ИБС, и особенно в сочетании с гипертензией, эффекты гормональной терапии на синтез и биодоступности оксида азота может быть осложнены другими изменениями в регуляторных систем, которые невосприимчивы к обратимым, активационным эффектам гормонов [72,81] (рис.8.1). Что обращает на себя схеме действия эстрогена на стареющий сосуд. Многие исследования указывают на отрицательное действие ЗГТ в постменопаузальном периоде, требуют разработки иных методов воздействия на функцию эндотелия, в нашем исследовании это было назначение метаболической терапии триметазидином медленного

высвобождения с положительным влиянием на коррекцию эндотелий зависимой вазодилатации.

Эффекты стимуляции андрогенами в системе NO/eNOS противоречивы [50], в частности, в связи с ароматизации тестостерона в эстроген. Длительное повышение артериального давления и объема циркулирующей крови, включите РААС. Активация РААС также связана с повышенным уровнем тканевого фактора роста- β , в сочетании с гладкомышечными клетками, моноцитами и фибробластами [33], стимулирующих "генетическую программу заживления ран" [87]. Это генетическая программа приводит к увеличению оседания и снижение обмена внеклеточного матрикса в сердце и кровеносных сосудов и в значительной степени отражает многие из профибротических механизмов. В конечном счете, параллельно идут изменения РААС как активация, так и профибротические процессы генетической программы в образовании периваскулярных рубцов и усиления повреждения органов в результате гипертонической болезни в сочетании с ишемической болезнью сердца. Половые различия в РААС были рассмотрены недавно [45]. Следует обратить внимание на то, что эстроген активирует ангиотензиноген и это подавляет синтез ренина, активность ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и стимулирует рецепторы к ангиотензину 1 [292,258].

Тестостерон также способствует активации РААС. Базальная активность АПФ у гипертензивных крыс выше у мужских особей, чем у женских [181]. Кастрация самцов крыс снижает активность АПФ, тогда как лечение тестостероном с удаленными яичниками самок крыс увеличило активность АПФ [42], что указывает на обратимый гормонально активационный эффект на фермент. Также наблюдается половой диморфизм уровней ренина, при этом мужчины, имеют значительно более высокие уровни ренина по сравнению с женщинами

[95]. В нашем исследовании также был выявлен высокий уровень тестостерона у пациенток с ИБС, особенно в период постменопаузы, по сравнению со здоровыми женщинами.

В совокупности, тестостерон может увеличить прогрессирование гипертонии и ИБС, что приводит к увеличению гипертрофии ЛЖ и повышению риска ВСС за счет увеличения ангиотензиногена и синтеза ренина. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, как и тестостерон и эстрогены регулируют экспрессию рецепторов ангиотензина, их био-распределение с РААС, а также эффекты активации и инактивации РААС с лекарствами, направленными на ангиотензин-превращающий фермент у женщин [277,292,64].



Рис. 6.3. Основные действия эстрогена на стареющий сосуд.

Наше исследование указало на более выраженную аритмическую активность у женщин с ИБС. Наиболее часто встречались наджелудочковые нарушения ритма, желудочковые экстрасистолы и нарушения проводимости. У больных ИБС, в основе НРС иной лежит механизм, чем у женщин без ИБС. Возникающая ишемия может индуцировать как очаговую триггерную, так и реципрокную тахиаритмию, вследствие наличия морфологического субстрата в виде очага кардиосклероза.

Фиброз ткани желудочков характеризуется пролиферацией фибробластов и отложением внеклеточного матрикса, что, в конечном счете, приводит к изменению сердечной функции и архитектуры. Данный процесс может привести к повышению жесткости миокарда с нарушением механо-электрических функций, обмена ионных каналов и клеточной активации, что приводит к спазму микрососудов и последующим развитием диастолической дисфункции.

Поражение микроциркуляции были выражены именно у женщин, имеющих ИБС, особенно в период менопаузы. Клинически нарушение механосвязи увеличивает риск аритмии, и отмечено, что фиброз предсердий ассоциируется с хроническими заболеваниями сердца, такими как ИБС и АГ [37,57].

Традиционно считалось, что активированные фибробласты получают, главным образом из предшественников фибробластов или из мезенхимальных клеток. Тем не менее, профибротические клетки могут происходить из эндотелиальных клеток, трансформированных из мезенхимальных клеток (EndoMT) [310]. Эти EndoMT в сочетании с активизацией профибротических клеток на усугубляют нарушения микрососудов [57]. Однако, на сегодня мало информации о половых различий в дифференцировке этих типов клеток. Половые гормоны влияют на данный процесс. При этом 17β -эстрадиол ограничивает пролиферацию фибробластов сердца и их дифференцировку, а также подавляет синтез ДНК у новорожденных сердечных фибробластов [37,308]. Эффекты тестостерона на развитие сердечной фиброза противоречивы. Кастрация, в одном исследовании, значительно увеличила апоптоз и фиброз кардиомиоцитов, что послужило почвой для формировании вывода в вредности удаления тестостерона для благополучия сердца [236]. Тем не менее, другие исследования показывают, что андрогены усугубляют сердечный фиброз в процессе

старения [31], и чрезмерные уровни тестостерона увеличивают гипертрофию миокарда [314], структурные изменения, и индуцируют апоптоз. Похожие изменения были выявлены в нашем исследовании у женщин, имеющих ИБС в период постменопаузы и высоким уровнем тестостерона.

При проведении оценки психиатрических коррелятов с ишемической болезнью сердца в нашей работе, мы хотели бы отметить, что сердце является очень чувствительным индикатором всех событий, происходящих в организме. Частота сердечных сокращений, находится под воздействием симпатической и парасимпатической отделов вегетативной нервной системы, которые очень чувствительны к любым внешним воздействиям стресса. В последние десятилетия от сердечно-сосудистых заболеваний страдает все больше и больше людей, особенно тех, в возрасте 30-60 лет. Существуют пять основных факторов, влияющих на их развитие: психическое напряжение, липидного обмена, высокое АД, курение, генетическая предрасположенность. Несколько позже, был добавлен еще один фактор риска - так называемый тип поведения (или коронарный тип А). По наблюдениям американских кардиологов, если бы не этот тип поведения, ишемическая болезнь сердца в возрасте до 70 лет встречалась бы очень редко, при этом эти люди могут не курить и не есть жирную пищу. Таким образом, изучение личностных особенностей с поведением типа А, приводит к образованию этого типа поведения, разработка методов ее коррекции крайне важны. М. Фридман и Р. Розенман, подводя итоги мониторинга состояния пациента, первым, кто описал «поведенческий синдром», связанный с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, которая получила название "групповое поведение". Они заметили, что у пациентов с ишемической болезнью сердца во время приема, сидя на стуле, сел на самом краю его, и это продемонстрировало желание как можно быстрее закончить беседу с

врачом и уехать. Специальное обследование этих пациентов показало, что поспешность, нетерпеливость и постоянное чувство нехватки времени действительно стабильной чертой их поведения (Фридман и Розенман, 1960). Их последователь Дженкинс, (1980) говорит о типе шаблона отношения - внезапной смерти сердечного происхождения и периодических инфарктов миокарда. Клеймо типа поведения является постоянным стремление к конкуренции без необходимости конкуренции, агрессии, депрессии чувства гнева и враждебности. Впоследствии, многие авторы описали особенности людей с поведенческими типа А : высокий темп жизни для достижения четко сформулированной (часто неуловимого) цели; постоянное стремление для сравнения и конкуренции, для продвижения по служебной лестнице ; настойчивый поиск признания ; активно участвовать в различных мероприятиях ; нехватка времени ; высокая готовность действовать; нетерпение и постоянное пик; отсутствие чувства безопасности; высокие темпы жизни и ускорения многих физических и психических функций; неспособность расслабиться. Кроме того, некоторые симптомы этого типа поведения, такие как бесцельное враждебности, раздражительности, быстрая, громкая и отчетливая речь с определенными акцентами на некоторых словах и выражениях, энергичных жестов. Обычно указывают на тот факт, что такие люди быстро ходят и быстро едят. В нашем обследовании мы выявили особенности, что женщины с ИБС в пременопаузальном периоде чаще страдают клинически выраженной тревогой, а постменопаузальном периоде клинической депрессией. Следует отметить, что все обследованные женщины были заняты в социальной сфере обслуживания населения Пермского края, где особенности труда специалистов, профессионально действующих в этой специфической области практики, связаны с предметной сущностью самой социальной работы. Эффективность деятельности данных

специалистов, прежде всего, связана с развитием уровня их культурной компетентности, значение которой растет под влиянием процессов глобализации. Она предусматривает способность человека жить, работать и постоянно самосовершенствоваться в современном мультикультурном обществе, где велика роль информационных и коммуникативных технологий, непрерывного образования, социальных различий людей и социальных групп. Главным внутренним стимулом труда в социальной работе является желание социальных работников приносить пользу своим клиентам и обществу в целом, осуществление которого выступает для специалиста в виде основной части личностного вознаграждения. Также к значимым внутренним стимулам относят возможность постоянного социального общения, самостоятельности в работе, признания со стороны окружающих людей, проявления инициативы и творчества. Следовательно, наиболее существенный характер для социального работника имеет социальная мотивация, основанная на внутренних стимулах деятельности. Однако следует отметить, что внешним стимулам, особенно с точки зрения материальной мотивации, значение которой немаловажно, в российской системе управления социальной работой уделяется недостаточное внимание, что составляет существенное препятствие для повышения эффективности социальной работы. Поэтому значения тревожно-депрессивного синдрома у этой подгруппы значимо.

Так у женщин с множественными факторами риска ишемической болезни сердца, что имело место преобладание самых любой - любой из этих факторов над другими.

Мы протестировали схемы, выделяя наиболее значительный фактор риск для прогрессирования ишемической болезни сердца у конкретного пациента - это дислипидемия и гипертензия, а также наблюдаемые проявления климактерического, и в зависимости от того

какой из этих факторов был наиболее выраженным, осуществляется максимальный эффект препарата на него.

При этом все пациентки получали базисную терапию, которая включала β -адреноблокатор (5-10 мг бисопролола в сутки) и, антиагрегант – ацетилсалициловая кислота в дозе 100 мг, при возникновении приступов стенокардии применялся нитроглицерин в виде спрея сублингвально, а также липидоснижающая терапия аторвастатином 20 мг в сутки. Исследование продолжалось в течение 3 месяцев с повторной оценкой показателей. Наблюдалась тенденция к уменьшению степени ожирения и приступов стенокардии, и статистически снизились климактерические проявления в группе 3, где использовался АДАПТОЛ и эти проявления были наиболее выражены. Анализируя данные, можно отметить, что во всех трех группах, наблюдалась тенденция к улучшению в центральной гемодинамике – наряду с увеличением систолической функции левого желудочка уменьшилась степень диастолической жесткости миокарда и индекса массы левой желудочка, которая в свою очередь, привела к увеличению толерантности к физической нагрузке. Кроме того, было обнаружено, и уменьшение эпизодов ишемического отклонения сегмента ST, а также их продолжительности и количества эпизодов за день.

Триметазидин селективно ингибирует жирных кислот бета окисления фермента 3-кетонацил-СоА дегидрогеназы. Это приводит к окислению глюкозы, которая является основой для производства энергии, нежели окисление жиров. Сдвиг бета-окисления для окисления глюкозы, требует низкую потребность в кислороде и является полезным для перфузии миокарда, а производства АТФ на единицу потребления кислорода с глюкозой энергетического субстрата на 12% больше по сравнению с жирными кислотами. Кроме того, триметазидин предотвращает перегрузку кальцием и снижает клеточный ацидоз и,

таким образом, сохраняет клеточный гомеостаз путем уменьшения окисления жирных кислот и реактивации пути к глюкозе. Триметазидин сохраняет функции миокарда, уменьшает ишемическое повреждение и повреждение, при этом происходит улучшение реперфузии после ишемии. Исследовали влияние традиционной терапии плюс триметазидина на Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) функционального класса, толерантность к физической нагрузке, качество жизни, и функция ЛЖ у пациентов с сердечной недостаточностью, независимо от этиологии (т.е. ишемической или неишемической). Триметазидин снижает проявления эндотелиальной дисфункции, как упоминалось выше, что также способствует улучшению коронарного кровотока, особенно у женщин с преобладанием микрососудистого поражения. Наряду с этим заметному снижению продолжительности эпизодов ишемии и смещение сегмента ST. В группе, где пациенты находились на триметазидине, который, как известно, имеет прямое и косвенное кардиопротекторное действие, было значимое уменьшение числа эпизодов ишемической отклонения ST- сегмента и сокращения их продолжительности. Выявлена динамика показателей эндотелиальной дисфункции в процессе лечения.

Анализируя влияние Адаптола, следует обратить внимание, что среди основных нейромедиаторных эффектов данного препарата - его центральное ГАМК- эргическое, серотонинэргическое и менее выраженное холинэргическое действие на фоне значительной адренолитической активности и антиглюматэргического действия. Хотя конкретные нейрохимические механизмы этих эффектов остаются еще недостаточно выясненными, есть основания предположить наличие у Адаптола прямого миметического эффекта в отношении ГАМК-рецепторов и М-холинлинорецепторов. В целом, под ГАМК-эргическим действием преимущественно подразумевается наличие у Адаптола

анксиолитических свойств, то есть его транквилизирующего эффекта, принципиально отличающегося, однако, от действия бензодиазепинов. В то же время, если рассматривать его центральные эффекты в целом, можно в первую очередь заметить его нормализующее воздействие на баланс активности различных нейромедиаторных систем мозга, а именно - активирующее в отношении тормозного медиатора ГАМК, и ослабляющее в отношении возбуждающих нейротрансмиттеров - норадреналина и глутамата, а также нормализацию взаимоотношений адрено- и серотонинэргических воздействий. Именно дисбаланс в активности отмеченных нейромедиаторных систем (в соотношении возбуждающих и тормозных воздействий) лежит в основе таких распространенных расстройств, как тревожность, нейроциркуляторная дистония, различные неврозы. Таким образом, в действии Адаптола как «нормализатора» и «стабилизатора» наиболее важную роль играет его комплексное воздействие на систему взаимосвязей нейромедиаторных систем мозга. Этот препарат сочетает в своем действии антигипоксические и мембраностабилизирующие свойства, активацию процессов энергообеспечения клетки, обмена глюкозы и тканевого дыхания. Возможно, определенную роль здесь играет структурное сходство Адаптола с пуриновыми производными, у которых важное место в механизмах действия занимает стимуляция синтеза макроэргических фосфатов основного компонента энергетики клеточных реакций. Данный препарат увеличивает объемную скорость коронарного кровотока, усиливает сократительную функцию миокарда и повышает сердечный выброс, а также увеличивает поглощение миокардом кислорода, нормализует проницаемость сосудистой стенки, липидный спектр и баланс электролитов крови.

При анализе влияния исследуемых препаратов на углеводный обмен отмечалось незначительное, но достоверное снижение уровня

глюкозы плазмы натощак при использовании Триметазидина и Адаптола, и более значимое у Адаптола, что можно объяснить возможным влиянием его на секреторную функцию адипоцитов, за счет нормализации взаимоотношений адрено- и серотонинэргических воздействий, что приводит к повышению их чувствительности к инсулину.

Анализируя данные, можно отметить тенденцию к увеличению диаметра артерии в фоновом режиме и использовать дополнительно терапию триметазидином и для коррекции тревожно-депрессивных расстройств АДАПТОЛ. Динамика сывороточных уровней мочевой кислоты и фактора фон Виллебранда были отрицательными, но не было статистически значимым. Полученные данные позволяют сделать вывод, что положительный эффект на функцию эндотелия было у всех комбинаций режимов терапии.

Основная роль в патогенезе метаболического синдрома, спровоцированного менопаузой, отводится изменениям гормонального профиля, что предполагает снижение эстрогена, прогестерона и увеличение андрогенов. Снижение глобулина, связывающего половые гормоны, ведет к увеличению свободного индекса тестостерона, что свидетельствует развитие гиперандрогении повышает риск развития ССЗ. Изменения гормонального профиля способствуют активации симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, что приводит к образованию вазоактивных гормонов. Гормональные изменения с гиперактивацией симпатки способствуют развитию абдоминального ожирения и гиперинсулинемии, что_лежит в патогенетической основе менопаузального метаболического синдрома. Резистентность к инсулину приводит к развитию гипергликемии и компенсаторной гиперинсулинемии – нарушенной толерантностью к глюкозе , и в результате к развитию диабета типа 2.

Гипоэстрогения, в сочетании с абдоминальным ожирением, способствуют развитию нарушений липидного обмена, что увеличивает риск развития ИБС.

Абдоминальное ожирение и гиперинсулинемия, указывает на развитие устойчивости к инсулину в период менопаузы, что связано с гипертонией, лежащей в основе патологии сердечно-сосудистого континуума. Изменения в составе тела в связи с развитием абдоминального ожирения сопровождаются развитием гиперлептинемии, демонстрируя развитие резистентности лептина у женщин в постменопаузе. Абдоминальное ожирение в период менопаузы приводит к увеличению уровня СРБ - фактора сердечно - сосудистого риска.

Гормональные и метаболические расстройства с гипертонией приводит к развитию эндотелиальной дисфункции - как раннего проявления атеросклероза, предшествующего образованию атеросклеротических бляшек. Таким образом, комплексная оценка состояния функции сосудистого эндотелия показывает, что ее нарушения являются одним из самых важных факторов риска для развития и прогрессирования ишемической болезни сердца у женщин во время регуляции гормонального профиля и выявления дисфункции эндотелия различными способами, даже в отсутствие клинических проявлений ишемической болезни сердца, приводит к более подробно клинико-лабораторные исследования.

Резюме

Половые различия в регуляции сердечно-сосудистой системы отражают влияние половых хромосом и половых стероидных гормонов. Секс-специфические риски для развития гипертонии и тяжести сердечной недостаточности отражают взаимодействия этих влияний. Сдвиги в циркулирующей концентрации половых стероидов, которые сопровождают беременность и менопаузу у женщин влияют на

вегетативную и эндотелиальную регуляцию сосудистого тонуса, вазоактивные цитокины и гормоны ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. В совокупности эти изменения повлияют на риск, начало, и тяжесть ССЗ и функциональные и структурные характеристики сердца, ведущих к сердечной недостаточности. В целях улучшения диагностики и лечения для мужчин и женщин с ССЗ, исследования клеточного вклада в сердечно-сосудистый контроль необходимо изучить у женщин с известным гормональным статусом. Кроме того, диагностические методы должны быть разработаны для обнаружения изменений в эластичности и производительности сердца, и как инструмента, чтобы понять физиологическую интеграцию сердечной функции для диагностических и прогностических целей. Продолжает развиваться понятие ремоделирования миокарда, что влияет на функции. Акцентируя внимание на половых различиях в развитии хронических заболеваний, должно привести к диагностике и лечению ССЗ, которые могли бы улучшить исходы и уменьшить различия в половых различий в смертности от этих заболеваний. Следовательно, патогенез менопаузального кардиометаболического синдрома достаточно сложен, представляет собой не скопление факторов риска, а взаимосвязанных между собой патогенетических звеньев, имеющих патофизиологическую основу, лежащую в основе развития ИБС у женщин в менопаузе.

Таким образом, анализируя научно-исследовательскую работу, проводимую нами, можем констатировать, ряд ключевых положений:

Во-первых, модифицированные факторы риска ишемической болезни сердца тесно связаны между собой, увеличивая потенциал каждого из них, что приводит к более быстрому и раннему развитию атеросклероза и клинических проявлений.

Во-вторых, одним из самых важных компонентов является наличие эндотелиальной дисфункции и поражение микрососудов в результате гормональных и метаболических нарушений.

В-третьих, ИБС имеет тесные отношения с метаболическим синдромом, который является более выраженным у женщин в постменопаузе.

В-четвертых, факторы риска ИБС у женщин по распространенности распределяются в следующем порядке: ожирение, дислипидемии, артериальной гипертензии, семейная история и курения.

ВЫВОДЫ

1. Среди работающего населения ведущими сохраняются модифицируемые факторы риска ССЗ: избыточная масса тела, гиперхолестеринемия, курение, артериальная гипертензия и при оценке в динамике за пятилетний период имеется отрицательная тенденция. У мужчин лидируют курение, избыточная масса тела, гиперхолестеринемия, гипертензия; у женщин – избыточная масса тела, гиперхолестеринемия, гипертензия и курение.

2. Факторами риска для ишемической болезни сердца у женщин 76% является семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям, изменения липидного профиля 74%, избыточный вес и ожирение в 63%, а также гипертензия в 38%.

3. Среди женщин с ИБС распространенность метаболического синдрома составляет 64%, что обусловлено нарушениями углеводного обмена, за счет гиперинсулинемии и гиперлептинемии, а также атерогенным профилем.

4. Полученные данные представляют следующую динамику становления кардиометаболического синдрома, где исходно наблюдается нарастание изменений в гормональном пейзаже, обусловленных

гиперандрогенией, связанной с возрастом женщин и статусом менопаузы, приводящей к инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, и изменением уровня глобулина плазмы крови, связывающего половые гормоны, фактора, определяющего баланс между половыми гормонами, при этом нарушения сердечно-сосудистой системы минимальны. В период постменопаузы еще большие изменения, за счет снижения эстрогенов и повышения андрогенов, способствуют максимальному ремоделированию сердечно-сосудистой системы.

5. Формирование определенного ремоделирования сердечно-сосудистой системы у женщин с ИБС характеризуется наличием гипертрофии миокарда левого желудочка, развитием и прогрессированием диастолической дисфункции и структурно-функциональной перестройкой сосудистой стенки артерий с повышением жесткости.

6. Женщины ИБС с сохраненным МЦ характеризуются более высоким уровнем тревожности, в период постменопаузы значимой депрессией. Оба показателя взаимосвязаны со снижением эстрогенов и повышением андрогенов.

7. Целесообразно дополнительное использование в лечении женщин с ишемической болезнью сердца цитопротекторов. При наличии высоких показателей модифицированного индекса менопаузы и уровня тревожно-депрессивного синдрома в лечении более предпочтительным является анксиолитик Адаптол.

8. Рациональное использование школы здоровья с включением смежных специалистов и использованием удаленных технологий в области здравоохранения экономически оправдано на амбулаторном этапе на уровне частно-государственного партнерства.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенткам с ишемической болезнью сердца, независимо от периода ее репродуктивной жизни для выбора обоснованной лечебной тактики, оценки прогноза, показано проведение комплексного обследования, включающего гормонально-метаболический профиль (эстрадиол, тестостерон с расчетом свободной фракции, лептин, инсулин, кортизол), дуплексное исследование сосудистой стенки с проведением пробы с реактивной гиперемией, эхокардиография с оценкой систолической и диастолической функции, длительного мониторингирования ЭКГ и проведение нагрузочных проб.
2. Раннее обнаружение признаков кардиометаболического синдрома среди работающих женщин среднего возраста, составляет основу профилактической помощи в амбулаторных условиях с заметным экономическим эффектом.
3. Коррекция тревожно-депрессивного синдрома должна быть включена в комплекс реабилитационных мероприятий для данной категории больных, направленных на профилактику осложнений ИБС.
4. При наличии тревожно-депрессивного синдрома у работающей женщины, имеющей ИБС, возможно, рекомендовать применение дневного транквилизатора Адаптол с целью коррекции сердечно-сосудистого и метаболического профиля.
5. У пациенток с риском развития ишемической болезни сердца, необходимо исследовать микроциркуляцию, что помогает в ранней диагностике, а также с целью динамического контроля заболевания и оценки эффективности терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бойцов С.А., Сусеков А.В., Аронов Д.М. и др. Актуальные вопросы терапии статинами в клинической, практике. Совещание совета экспертов. // Атеросклероз и дислипидемии. — 2011. — № 1. — С. 6566.
2. Болатчиев Х.Л., Болатчиева Ф.Б. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет: распространенность, морфологические изменения // Успехи современного естествознания. — 2006. — № 1 — С. 42-43.
3. Болдуева, С.А. Ишемическая болезнь сердца у женщин: только ли возрастные различия с мужчинами / С.А. Болдуева, Н.С. Третьякова // Проблемы женского здоровья. — 2006. — № 1. — С. 64–77.
4. Васюк Ю.А., Шальнова С.А., Школьник Е.Л., Куликов К.Г. Исследование ПРИМА. Сравнение клинического эффекта три* метазидина МВ у женщин и мужчин. Кардиология 2011;51(6): 11–5.
5. Волков В.И., Строна В.И. Гендерные и возрастные особенности ишемической болезни сердца. Здоровая Украина 2007; 12 (1): 33–5.
6. Гаспарян Н.Д., Королева А.В. Перименопауза — критический период в жизни женщины. Рос вестн акуш-гин 2004; 3: 23— 26.
7. Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Антиангинальная эффективность ивабрадина у мужчин и женщин со стабильной стенокардией, получающих бета*адреноблокатор. Результаты исследования КОНТРОЛЬ. Проблемы женского здоровья 2010; 5(4):5–17.
8. Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т. Врачебная оценка тяжести состояния больных с артериальной гипертонией и ее связь с частотой обращения за медицинской помощью по экстренным показаниям. Результаты исследования АФИНА. Российский кардиологический журнал 2009; 6: 4–12.
9. Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т., Проурзина Н.Л. Электрокардиографические признаки гипертрофии левого желудочка у

женщин с артериальной гипертензией. Результаты исследования АФИНА. Проблемы женского здоровья 2010; 5(1): 5–15.

10. Гуревич М.А., Мравян С.Р. Диагностика и лечение ишемической болезни сердца у женщин. Болезни сердца и сосудов. 2007; 3: 38–46

11. Драпкина О.М., Дикур О.Н. Преимущества антагонистов рецепторов ангиотензина II в лечении АГ у женщин. Рус. мед. журн. 2008; 21 (16): 1462–5.

12. Изможерова, Н.В. Оценка факторов риска атеросклероза у женщин с ишемической болезнью сердца, развившейся до шестидесяти пяти лет / Н.В. Изможерова А.А. Попов // Российский кардиологический журнал. – 2008. – № 1. – С. 61-65.

13. Каменецкая Г.Я., Краснов В.Н., Юренева С.В. Психофармакотерапия и ЗГТ при депрессивных нарушениях у пациентов с синдромом постовариэктомии //Климактерий.– 2001.– № 3.– С.10.

14. Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., Морылева О.Н. Клинические особенности и лечение артериальной гипертензии у женщин. Сердце. 2004; 3 (6): 284–9.

15. Корягина Н.А., Василец Л.М., Шапошникова А.И., Голдырева Е.В., Петрищева А.В. Оценка функционального состояния эндотелия у работающих женщин 40-60 лет в реальной клинической практике// Врач-аспирант. 2012. Т. 52. № 3.1. С. 174-180.

16. Корягина Н.А., Шапошникова А.И., Рямзина И.Н. Структурно-функциональное состояние миокарда у работающих респондентов сотягощенным по артериальной гипертензии семейным анамнезом. Врач-аспирант 2011; 49:6: 1: 174—180.

17. Корягина Н.А., Шапошникова А.И., Рямзина И.Н., Колтырина Е.Н. Артериальная гипертензия — основной фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний среди работающего населения до 45 лет. Врач-аспирант 2011; 46: 3: 87—91.

18. Маколкин В.И. Оптимизация лечения стабильной стенокардии. *Consilium Medicum*. 2007; 9 (5): 44–8.
19. Маличенко С.Б. Постменопаузальный симптомокомплекс: роль кальция и витамина Д в профилактике и лечении клинических проявлений эстрогенного дефицита.// *Диалог о здоровой жизни.*– 2007 .– №3 .– С.2–4.
20. Манушарова Р.А.// Синдром постовариэктомии (учебное пособие): Москва.– 2004.– С.16.
21. Мовчан Л.Н., Волкова Э.Г. Распространенность вольтажных признаков гипертрофии левого желудочка и их взаимосвязь с дисперсией интервала QT и скоростными характеристиками электрической активности сердца в популяции. *Казанский медицинский журнал* 2008;89(3): 290–3.
22. Петрищева А.В., Корягина Н.А. Распространенность факторов кардиориска среди городского населения Пермского края трудоспособного возраста, имеющего заболевания системы кровообращения и до постановки диагноза. *Естеств и техн науки* 2011; 3: 199—202.
23. Свистов А.С., Галиуллина Р.Х., Обрезан А.Г. Особенности факторов риска ИБС, данных велоэргометрических проб, суточного мониторирования ЭКГ и коронарографии у женщин молодого возраста, перенесших инфаркт миокарда. // *кардиология*. 2003.№3.С.54–58.
24. Скибицкий В.В., Медведева Ю.Н., Шухардина Е.Л. и др. Факторы риска и структура кардиоваскулярной патологии у женщин в климаксе различного генеза. *Проблемы женского здоровья* 2007; 3(2): 21–8).
25. Сметник В.П., Шестакова И.Г. Современные представления о менопаузальном метаболическом синдроме// *Consilium medicum*. – 2003. – Т. 5. – № 9. – С. 543–546.

26. Терещенко С.Н. Особый подход к сердцу женщины. ХСН и α -адреноблокаторы. Сердце. 2007; 5 (14): 15–20.
27. Тихомиров А.Л. Изофлавоны сои в лечении климактерического синдрома. Гинекология 2008; 2: 10: 31—33.
28. Чазов Е.И. Проблемы первичной и вторичной профилактики сердечно–сосудистых заболеваний. Терапевтический архив 2002;9:5–8.
29. Чазова И.Е., Сметник В.П., Балан В.Е. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе: Консенсус российских кардиологов и гинекологов. Пробл репрод 2008; 5: 79—87.
30. Ярмолинская М.И., Тарасова М.А. Эффективность фитоэстрогенов в лечении климактерического синдрома у женщин с миомой матки. Журн акуш и жен бол 2009; 1: LVIII: 71—77.
31. Altamirano, F., Oyarce, C., Silva, P., Toyos, M., Wilson, C., Lavandero, S., et al. (2009). Testosterone induces cardiomyocyte hypertrophy through mammalian target of rapamycin complex 1 pathway. *Journal of Endocrinology*, 202, 299–307.
32. Anglin, J. C., & Brooks, V. L. (2003). Tyrosine hydroxylase and norepinephrine transporter in sympathetic ganglia of female rats vary with reproductive state. *Autonomic Neuroscience*, 105, 8– 15.
33. Berk, B. C., Fujiwara, K.,&Lehoux, S. (2007). ECMremodeling in hypertensive heart disease. *Journal of Clinical Investigation*, 117, 568–575.
34. Bloomer, L. D., Nelson, C. P., Eales, J., Denniff,M., Christofidou, P.,Debiec, R., et al. (2013). Male-specific region of the Y chromosomeand cardiovascular risk: phylogenetic analysis and gene expressionstudies. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 33, 1722–1727.
35. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS. Optimal Medical

Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* Apr 12;2007 356(15): 1503–16.

36. Brosnihan, K. B., Li, P., Figueroa, J. P., Ganten, D., & Ferrario, C. M. (2008). Estrogen, nitric oxide, and hypertension differentially modulate agonist-induced contractile responses in female transgenic (mRen2)²⁷ hypertensive rats. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 294, H1995–H2001.

37. Camelliti, P., Green, C. R., & Kohl, P. (2006). Structural and functional coupling of cardiac myocytes and fibroblasts. *Advances in Cardiology*, 42, 132–149.

38. Chang WC, Kaul P, Westerhout CM, Graham MM, Fu Y, Chowdhury T, Armstrong PW. Impact of sex on long-term mortality from acute myocardial infarction vs. unstable angina. *Arch Intern Med* 2003;163:2476–2484.

39. Charchar, F. J., Bloomer, L. D., Barnes, T. A., Cowley, M. J., Nelson, C. P., Wang, Y., et al. (2012). Inheritance of coronary artery disease in men: an analysis of the role of the Y chromosome. *Lancet*, 379, 915–922.

40. Charkoudian, N., Joyner, M. J., Johnson, C. P., Eisenach, J. H., Dietz, N. M., & Wallin, B. G. (2005). Balance between cardiac output and sympathetic nerve activity in resting humans: role in arterial pressure regulation. *The Journal of Physiology*, 568, 315– 321. doi:10.1113/jphysiol.2005.090076.

41. Collier, P., Watson, C. J., Voon, V., Phelan, D., Jan, A., Mak, G., et al. (2011). Can emerging biomarkers of myocardial remodeling identify asymptomatic hypertensive patients at risk for diastolic dysfunction and diastolic heart failure? *European Journal of Heart Failure*, 13, 1087–1095. doi:10.1093/eurjhf/hfr079.

42. Danser, A. H., Derkx, F. H., Schalekamp, M. A., Hense, H. W., Riegger, G. A., & Schunkert, H. (1998). Determinants of interindividual variation of renin and prorenin concentrations: evidence for a sexual dimorphism of (pro)renin levels in humans. *Journal of Hypertension*, 16, 853–862.

43. de Simone, G., Wallerson, D. C., Volpe, M., & Devereux, R. B.(1990). Echocardiographic measurement of left ventricular mass and volume in normotensive and hypertensive rats. Necropsy validation. *American Journal of Hypertension*, 3, 688–696.
44. Duckles, S. P., & Miller, V. M. (2010). Hormonal modulation of endothelial NO production. *Pflügers Archiv—European Journal of Physiology*, 459, 841–851.
45. Fischer, M., Baessler, A., & Schunkert, H. (2002). Renin angiotensin system and gender differences in the cardiovascular system. *Cardiovascular Research*, 53, 672–677.
46. Gardin, J. M., Wagenknecht, L. E., Anton-Culver, H., Flack, J., Gidding, S., Kurosaki, T., et al. (1995). Relationship of cardiovascular risk factors to echocardiographic left ventricular mass in healthy young black and white adult men and women.The CARDIA study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults. Circulation*, 92, 380–387.
47. Garovic, V., Bailey, K., Boerwinkle, E., Hunt, S., Weder, A., Curb, J., et al. (2010). Hypertension in pregnancy as a risk factor for cardiovascular disease later in life. *Journal of Hypertension*, 28, 826–833.
48. Gianaros, P. J., Salomon, K., Zhou, F., Owens, J. F., Edmundowicz, D., Kuller, L. H., et al. (2005). A greater reduction in highfrequency heart rate variability to a psychological stressor is associated with subclinical coronary and aortic calcification in postmenopausal women. *Psychosomatic Medicine*, 67, 553–560.
49. Go, A. S., Mozaffarian, D., Roger, V. L., Benjamin, E. J., Berry, J.D., Borden,W. B., et al. (2013). Heart disease and stroke statistics–2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 127, e6–e245.
50. Hamilton, C. A., Groves, S., Carswell, H. V., Brosnan, M. J., Graham, D., & Dominiczak, A. F. (2006). Estrogen treatment enhances nitric oxide

bioavailability in normotensive but not hypertensive rats. *American Journal of Hypertension*, 19, 859–866.

51. Hart, C. Y. T., Hahn, E. L., Meyer, D. M., Burnett, J. C., Jr., & Redfield, M. M. (2001). Differential effects of natriuretic peptides and NO on LV function in heart failure and normal dogs. *American Journal of Physiology—Heart and Circulatory Physiology*, 281, H146–H154.

52. Iseki, K., Kimura, Y., Wakugami, K., Okumura, K., Muratani, H., Ikemiya, Y., et al. (2000). Comparison of the effect of blood pressure on the development of stroke, acute myocardial infarction, and end-stage renal disease. *Hypertension Research*, 23, 143–149.

53. Ivanova, T., & Beyer, C. (2003). Estrogen regulates tyrosine hydroxylase expression in the neonate mouse midbrain. *Journal of Neurobiology*, 54, 638–647.

54. Izzo, J. L., Jr. (2004). Arterial stiffness and the systolic hypertension syndrome. *Current Opinion in Cardiology*, 19, 341–352.

55. Jankowska, E. A., Biel, B., Majda, J., Szklarska, A., Lopuszanska, M., Medras, M., et al. (2006). Anabolic deficiency in men with chronic heart failure: prevalence and detrimental impact on survival. *Circulation*, 114, 1829–1837.

56. JW. American Heart Association consensus panel statement on preventing heart attack and death in patients with coronary disease. *J Am Coll Cardiol*.1995;26:291.

57. Kang, N. N., Fu, L., Xu, J., Han, Y., Cao, J. X., Sun, J. F., et al. (2012). Testosterone improves cardiac function and alters angiotensin II receptors in isoproterenol-induced heart failure. *Archives of Cardiovascular Diseases*, 105, 68–76.

58. Kass, D. A. (2005). Ventricular arterial stiffening: integrating the pathophysiology. *Hypertension*, 46, 185–193.

59. Krenning, G., Zeisberg, E. M., & Kalluri, R. (2010). The origin of fibroblasts and mechanism of cardiac fibrosis. *Journal of Cellular Physiology*, 225, 631–637.
60. Lewis, J. F., & Maron, B. J. (1990). Diversity of patterns of hypertrophy in patients with systemic hypertension and marked left ventricular wall thickening. *The American Journal of Cardiology*, 65, 874–881.
61. Lewis, J. F., & Maron, B. J. (1994). Clinical and morphologic expression of hypertrophic cardiomyopathy in patients ≥ 65 years of age. *The American Journal of Cardiology*, 73, 1105–1111.
62. Liu, Y., Haddad, T., & Dwivedi, G. (2013). Heart failure with preserved ejection fraction: current understanding and emerging concepts. *Current Opinion in Cardiology*, 28, 187–196.
63. Managala, V. K., Burnett, J. C., Jr., & Redfield, M. M. (2004). The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. *Current Problems in Cardiology*, 29, 707–769.
64. Massie, B. M., Carson, P. E., McMurray, J. J., Komajda, M., McKelvie, R., Zile, M. R., et al. (2008). Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine*, 359, 2456–2467.
65. Melloni, C., Berger, J. S., Wang, T. Y., Gunes, F., Stebbins, A., Pieper, K. S., et al. (2010). Representation of women in randomized clinical trials of cardiovascular disease prevention. *Circulation. Cardiovascular Quality and Outcomes*, 3, 135–142.
66. Mercuro, G., Podda, A., Pitzalis, L., Zoncu, S., Mascia, M., Melis, G. B., et al. (2000). Evidence of a role of endogenous estrogen in the modulation of autonomic nervous system. *The American Journal of Cardiology*, 85(787–789), A789.
67. Miller, V. M., Garovic, V. D., Kantarci, K., Barnes, J. N., Jayachandran, M., Mielke, M. M., et al. (2013). Sex-specific risk of cardiovascular disease

and cognitive decline: pregnancy and menopause. *Biology of Sex Differences*, 4, 6.

68. Miller, V. M., Kaplan, J. R., Schork, N. J., Ouyang, P., Berga, S. L., Wenger, N. K., et al. (2011). Strategies and methods to study sex differences in cardiovascular structure and function: a guide for basic scientists. *Biology of Sex Differences*, 2, 14.

69. Miller, V. M., Redfield, M. M., & McConnell, J. P. (2007). Use of BNP and CRP as biomarkers in assessing cardiovascular disease: diagnosis versus risk. *Current Vascular Pharmacology*, 5, 15–25.

70. Mishra, R. K., Li, Y., Ricardo, A. C., Yang, W., Keane, M., Cuevas, M., et al. (2013). Association of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide with left ventricular structure and function in chronic kidney disease (from the Chronic Renal Insufficiency Cohort [CRIC]). *The American Journal of Cardiology*, 111, 432–438.

71. Mitoff, P. R., Gam, D., Ivanov, J., Al-hesayen, A., Azevedo, E. R., Newton, G. E., et al. (2011). Cardiac-specific sympathetic activation in men and women with and without heart failure. *Heart*, 97, 382–387.

72. Nematbakhsh, M., & Khazaei, M. (2004). The effect of estrogen on serum nitric oxide concentrations in normotensive and DOCA Salt hypertensive ovariectomized rats. *Clinica Chimica Acta*, 344, 53–57.

73. Ong, K. L., Cheung, B. M., Man, Y. B., Lau, C. P., & Lam, K. S. (2007). Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999–2004. *Hypertension*, 49, 69–75.

74. Ong, K. L., Tso, A. W., Lam, K. S., & Cheung, B. M. (2008). Gender difference in blood pressure control and cardiovascular risk factors in Americans with diagnosed hypertension. *Hypertension*, 51, 1142–1148.

75. Owan, T. E., Hodge, D. O., Herges, R. M., Jacobsen, S. J., Roger, V. L., & Redfield, M. M. (2006). Trends in prevalence and outcome of heart failure

with preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine*, 355, 251–259.

76. Palatini, P., Mos, L., Santonastaso, M., Saladini, F., Benetti, E., Mormino, P., et al. (2011). Premenopausal women have increased risk of hypertensive target organ damage compared with men of similar age. *Journal of Women's Health*, 20, 1175–1181.

77. Palmieri, V., Dahlof, B., DeQuattro, V., Sharpe, N., Bella, J. N., de Simone, G., et al. (1999). Reliability of echocardiographic assessment of left ventricular structure and function: the PRESERVE study. Prospective Randomized Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement. *Journal of the American College of Cardiology*, 34, 1625–1632.

78. Paulus, W. J., & Bronzwaer, J. G. (2004). Nitric oxide's role in the heart: control of beating or breathing? *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 287, H8–H13.

79. Pearson, A. C., Gudipati, C. V., & Labovitz, A. J. (1988). Systolic and diastolic flow abnormalities in elderly patients with hypertensive hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 12, 989–995.

80. Pendergast, J. S., Tuesta, L. M., & Bethea, J. R. (2008). Oestrogen receptor beta contributes to the transient sex difference in tyrosine hydroxylase expression in the mouse locus coeruleus. *Journal of Neuroendocrinology*, 20, 1155–1164.

81. Reaves PY, Kirksey O, Britt EB, HolderMS (2009) Left ventricular hypertrophy, cardiac myocyte adaptation, and collagen/parenchymal distribution in response to subpressor and pressor doses of angiotensin II in Sprague–Dawley rats. *The Internet Journal of Laboratory Medicine* 3.

82. Redfield, M. M., Chen, H. H., Borlaug, B. A., Semigran, M. J., Lee, K. L., Lewis, G., et al. (2013). Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*, 309, 1268–1277.

83. Regitz-Zagrosek, V., & Lehmkuhl, E. (2005). Heart failure and its treatment in women. Role of hypertension, diabetes, and estrogen. *Herz*, 30, 356–367.
84. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA* Feb 14;2007 297(6):611–9.
85. Roberts, J. M., & Hubel, C. A. (2010). Pregnancy: a screening test for later life cardiovascular disease. *Women's Health Issues*, 20, 304–307.
86. Safar, M. E., London, G. M., Asmar, R., & Frohlich, E. D. (1998). Recent advances on large arteries in hypertension. *Hypertension*, 32, 156–161.
87. Sandberg K, Ji H (2012) Sex differences in primary hypertension. *Biology of Sex Differences* 3(1):7.
88. Searles, C. D. (2006). Transcriptional and post transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase expression. *American Journal of Physiology—Cellular Physiology*, 291, C803–C816.
89. Seeland, U., & Regitz-Zagrosek, V. (2012). Sex and gender differences in cardiovascular drug therapy. *Handbook of experimental pharmacology*, 214, 211–236.
90. Shoemaker, J. K., Hogeman, C. S., Khan, M., Kimmerly, D. S., & Sinoway, L. I. (2001). Gender affects sympathetic and hemodynamic response to postural stress. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology*, 281, H2028–H2035.
91. Staessen, J., Fagard, R., Lijnen, P., Thijs, L., van Hoof, R., & Amery, A. (1990). Reference values for ambulatory blood pressure: a meta-analysis. *Journal of Hypertension. Supplement*, 8, S57–S64.
92. Staessen, J., Guo, C., De Cort, P., Fagard, R., Lijnen, P., Thijs, L., et al. (1992). Mean and range of the ambulatory pressure in normotensive subjects. *Chinese Medical Journal*, 105, 328–333.

93. Weber, K. T. (2000). Fibrosis and hypertensive heart disease. *Current Opinion in Cardiology*, 15, 264–272.
94. Wiinberg, N., Hoegholm, A., Christensen, H. R., Bang, L. E., Mikkelsen, K. L., Nielsen, P. E., et al. (1995). 24-h ambulatory blood pressure in 352 normal Danish subjects, related to age and gender. *American Journal of Hypertension*, 8, 978–986.
95. Yusuf, S., Pfeffer, M. A., Swedberg, K., Granger, C. B., Held, P., McMurray, J. J., et al. (2003). Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*, 362, 777–781.
96. Zakeri R, Vallejo-Giraldo C, Taylor KE, Miller VM, Schaible NS (2011) Using heart failure with preserved ejection fraction to understand an 'omics approach to evaluating vascular dysfunction and cardiovascular disease. *Journal of Neurology and Neurophysiology* S1–006. doi:10.4172/2155-9562.S1-006
97. Zeisberg, E. M., Tarnavski, O., Zeisberg, M., Dorfman, A. L., McMullen, J. R., Gustafsson, E., et al. (2007). Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to cardiac fibrosis. *Nature Medicine*, 13, 952–961.
98. Zouein, F. A., de Castro Bras, L. E., da Costa, D. V., Lindsey, M. L., Kurdi, M., & Booz, G. W. (2013). Heart failure with preserved ejection fraction: emerging drug strategies. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 62, 13–21.
99. Alexandersen P, Karsdal MA, Christiansen C. Long-term prevention with hormone-replacement therapy after the menopause: which women should be targeted? *Womens Health (Lond Engl)* 2009;5:637–47.
100. *Ann Intern Med*. 2005. Hormone therapy for the prevention of chronic conditions in postmenopausal women: recommendations from the U.S. Preventive Services Task Force; pp. 855–60.

101. Bath PM, Gray LJ. Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis. *BMJ*. 2005;330:342.
102. Cushman WC. JNC-7 guidelines: are they still relevant? *Curr Hypertens Rep*. 2007;9:380–6.
103. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 2004;110:227–39.
104. Heiss G, Wallace R, Anderson GL, et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA*. 2008;299:1036–45.
105. Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Salpea KD, et al. Postprandial lipemia in postmenopausal women with high fasting high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Med Sci*. 2006;331:10–6.
106. Kolovou GD, Bilianou HG. Influence of aging and menopause on lipids and lipoproteins in women. *Angiology*. 2008;59:54S–7S.
107. Lee JR. Thromboembolic events secondary to estrogen therapy. *Am Fam Physician*. 1998;57:2071.
108. MacLean C, Newberry S, Maglione M, et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med*. 2008;148:197–213.
109. Manolio TA, Pearson TA, Wenger NK, Barrett-Connor E, Payne GH, Harlan WR. Cholesterol and heart disease in older persons and women. Review of an NHLBI workshop. *Ann Epidemiol*. 1992;2:161–76.
110. Menon DV, Vongpatanasin W. Effects of transdermal estrogen replacement therapy on cardiovascular risk factors. *Treat Endocrinol*. 2006;5:37–51.
111. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: update. *Circulation* ; 115. 2007;2007:1481–501.

112. Mosca L, Grundy SM, Judelson D, et al. AHA/ACC scientific statement: consensus panel statement. Guide to preventive cardiology for women. American Heart Association/American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1751–5.
113. National Cholesterol Education Program. *Circulation*. 1994. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II) pp. 1333–445.
114. Norman RJ, MacLennan AH. Current status of hormone therapy and breast cancer. *Hum Reprod Update*. 2005;11:541–3.
115. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2005;352:1293–304.
116. Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction) *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:1328–428.
117. Sakowicz A, Fendler W, Lelonek M, Pietrucha T. Genetic variability and the risk of myocardial infarction in Poles under 45 years of age. *Arch Med Sci*. 2010;6:160–7.
118. Shah NR, Borenstein J, Dubois RW. Postmenopausal hormone therapy and breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Menopause*. 2005;12:668–78.
119. Shakir YA, Samsioe G, Nyberg P, Lidfeldt J, Nerbrand C. Cardiovascular risk factors in middle-aged women and the association with use of hormone therapy: results from a population-based study of Swedish women. The Women's Health in the Lund Area (WHILA) Study. *Climacteric*. 2004;7:274–83.

120. Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CN. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1561–75.
121. Sherwin BB. Estrogen and cognitive functioning in women. *Endocr Rev*. 2003;24:133–51.
122. Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, et al. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006;27:994–1005.
123. Willett WC, Green A, Stampfer MJ, et al. Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. *N Engl J Med*. 1987;317:1303–9.
124. Adamson DL, Webb CM, Collins P. Esterified estrogens combined with methyltestosterone improve emotional well-being in postmenopausal women with chest pain and normal coronary angiograms. *Menopause* 2001;8:233–238.
125. Alexander KP, Chen AY, Newby LK, Schwartz JB, Redberg RF, Hochman JS, Roe MT, Gibler WB, Ohman EM, Peterson ED, for the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) Investigators. Sex Differences in Major Bleeding With Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors: Results From the CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines) Initiative. *Circulation* 2006;114:1380–1387.
126. Alexander KP, Shaw LJ, Shaw LK, DeLong ER, Mark DB, Peterson ED. Diagnostic and prognostic value of the Duke treadmill score in women. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(6):1657–1664.
127. Alexander KP, Shaw LJ, Shaw LK, DeLong ER, Mark DB, Peterson ED. Value of exercise treadmill testing in women. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1657–64.

128. Allison MA, Ho E, Denenberg JO, Langer RD, Newman AB, Fabsitz RR, Criqui MH. Ethnic-specific prevalence of peripheral arterial disease in the United States. *Am J Prev Med* 2007;32:328–333.
129. Almeida OP, Flicker L. Association between hormone replacement therapy and dementia: is it time to forget? *Int Psychogeriatr*. 2005;17:155–64.
130. American Diabetes Association Clinical Practice Recommendations 2001. *Diabetes Care*. 2001. pp. S1–133. Suppl 1.
131. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, Chavey WE 2nd, Fesmire FM, Hochman JS, Levin TN, Lincoff AM, Peterson ED, Theroux P, Wenger NK, Wright RS, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Halperin JL, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction); American College of Emergency Physicians; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; Society for Academic Emergency Medicine. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol* Aug 14;2007 50(7):e1–e157.

132. Anderson RD, Pepine CJ. Gender differences in the treatment for acute myocardial infarction: bias or biology? *Circulation* Feb 20;2007 115(7):823–6.
133. Anderson RD, Pepine CJ. Gender differences in the treatment of acute myocardial infarction: bias or biology? *Circulation* 2007;115:823–6.
134. Ankle Brachial Index Collaboration. Ankle brachial index combined with Framingham risk score to predict cardiovascular events and mortality. *JAMA* 2008;300:197–208.
135. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, Hochman JS, Krumholz HM, Lamas GA, Mullany CJ, Pearle DL, Sloan MA, Smith SC Jr, Anbe DT, Kushner FG, Ornato JP, Pearle DL, Sloan MA, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Halperin JL, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Canadian Cardiovascular Society; American Academy of Family Physicians; American College of Cardiology; American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* Jan 15;2008 51(2):210–47.
136. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Murphy SA, Ruda M, Sadowski Z, Budaj A, López-Sendón JL, Guneri S, Jiang F, White HD, Fox KA, Braunwald E, ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;354:1477–88.
137. Arant CB, Wessel TR, Ridker PM, Olson MB, Johnson BD, Sharaf BL, Kerensky RA, Pauly DF, Handberg E, Zineh I, Sopko G, Kelsey SF, Merz CN Bairey, Pepine CJ. Multimarker Approach Predicts Adverse Cardiovascular Events In Women Evaluated for Suspected Ischemia: A Report From the NHLBI-Sponsored WISE Study. *Clin Cardiol.* 329–16.

138. arjalainen, A. H., Ruskoaho, H., Vuolteenaho, O., Heikkinen, J. E., Backstrom, A. C., Savolainen, M. J., et al. (2004). Effects of estrogen replacement therapy on natriuretic peptides and blood pressure. *Maturitas*, 47, 201–208.
139. Avner, P., & Heard, E. (2001). X-chromosome inactivation: counting, choice and initiation. *Nature Reviews Genetics*, 2, 59–67.
140. Barnes, J. N., Matzek, L. J., Charkoudian, N., Joyner, M. J., Curry, T. B., & Hart, E. C. (2012). Association of cardiac baroreflex sensitivity with blood pressure transients: influence of sex and menopausal status. *Frontiers in Physiology*, 3, 187.
141. Barrett-Connor EL, Cohn BA, Wingard DL, Edelstein SL. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study. *JAMA* 1991;265:627–31.
142. Battleman DS, Callahan M. Gender differences in utilization of exercise treadmill testing: a claimsbased analysis. *J Healthc Qual* May-Jun;2001 23(3):38–41.
143. Becker RC, Burns M, Every N, Maynard C, Frederick P, Spencer FA, Gore JM, Lambrew C. Early clinical outcomes and routine management of patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction: a nationwide perspective. *Arch Intern Med* 2001;161:601–7.
144. Becker RC, Burns M, Every N, Maynard C, Frederick P, Spencer FA, Gore JM, Lambrew C. Early clinical outcomes and routine management of patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction: a nationwide perspective. *Arch Intern Med* 2001;161:601–7.
145. Beitelshes, A. L., Johnson, J. A., Hames, M. L., Gong, Y., Cooper-Dehoff, R. M., Wu, J., et al. (2010). Aromatase gene polymorphisms are associated with survival among patients with cardiovascular disease in a sex-specific manner. *PloS one*, 5, e15180.

146. Bell, J. R., Bernasochi, G. B., Varma, U., Raaijmakers, A. J., & Delbridge, L. M. (2013). Sex and sex hormones in cardiac stress— mechanistic insights. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*.
147. Bellasi A, Lacey C, Taylor AJ, Raggi P, Wilson PW, Budoff MJ, Vaccarino V, Shaw LJ. Comparison of prognostic usefulness of coronary artery calcium in men versus women (results from a meta- and pooled analysis estimating all-cause mortality and coronary heart disease death or myocardial infarction). *Am J Cardiol* 2007;100(3):409–14.
148. Benjamin EJ, Smith SC Jr, Cooper RS, Hill MN, Luepker RV. Task force #1-magnitude of the prevention problem: opportunities and challenges. 33rd Bethesda Conference. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:588–603.
149. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003;362:419–27.
150. Berger JS, Bairey-Merz CN, Redberg RF, Douglas PS. Improving the quality of care for women with cardiovascular disease Report of a DCRI Think Tank, March 8 to 9, 2007. *Am Heart J* Nov; 2008 156(5):816–825.
151. Berman DS, Kang X, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Abidov A, Shaw LJ, Amanullah AM, Germano G, Hachamovitch R. Adenosine myocardial perfusion SPECT in women compared with Shaw et al. Impact of diabetes mellitus on incremental prognostic value and effect on patient management. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(7):1125–1133.
152. Bessant R, Hingorani A, Patel L, MacGregor A, Isenberg DA, Rahman A. Risk of coronary heart disease and stroke in a large British cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* Jul;2004 43(7):924–9.
153. Bhatia, R. S., Tu, J.V., Lee, D. S., Austin, P. C., Fang, J., Haouzi, A., et al. (2006). Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *New England Journal of Medicine*, 355, 260–269.

154. Blomkalns AL, Chen AY, Hochman JS, Peterson ED, Trynosky K, Diercks DB, Brogan GX, Boden WE, Roe MT, Ohman EM, Gibler WB, Newby LK. Gender disparities in diagnosis & treatment of Shaw et al. non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:832–837
155. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Thérout P, Van de Werf F, de Torbal A, Armstrong PW, Wallentin LC, Wilcox RG, Simes J, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* Jan 19;2002 359(9302):189–98.
156. Bonarjee VVS, Rosengren A, Snapinn SM, James MS, Dickstein K. Sex-based short- and long-term survival in patients following complicated myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006;27:2177–2183.
157. Borlaug, B. A., & Paulus, W. J. (2011). Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *European Heart Journal*, 32, 670–679.
158. Bowling A, Bond M, McKee D, McClay M, Banning AP, Dudley N, Elder A, Martin A, Blackman I. Equity in access to exercise tolerance testing, coronary angiography, and coronary artery bypass grafting by age, sex and clinical indications. *Heart* Jun;2001 85(6):680–6.
159. Breborowicz P, Mularek-Kubzdela T, Oko-Sarnowska Z, et al. The effect of hormone replacement therapy on the left ventricle systolic and diastolic function in postmenopausal women with coronary artery disease. *Arch Med Sci.* 2005;1:18–22.
160. Brooks, V. L., Cassaglia, P. A., Zhao, D., & Goldman, R. K. (2012). Baroreflex function in females: changes with the reproductive cycle and pregnancy. *Gender Medicine*, 9, 61–67.
161. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E, Scherer M, Bellinger R, Martin A, Benton R, Delago A, Min JK. Diagnostic

performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol* Nov 18;2008 52(21):1724–32.

162. Bugiardini R, Estrada JL Navarro, Nikus K, Hall AS, Manfrini O. Gender bias in acute coronary syndrome. *Curr Vasc Pharmacol*. 2012; 95(4):36–9.

163. Bugiardini R, Manfrini O, De Ferrari GM. Unanswered questions for management of acute coronary syndrome: risk stratification of patients with minimal disease or normal findings on coronary angiography. *Arch Int Med* 2006;166:1391–1395.

164. Bugiardini R, Manfrini O, Pizzi C, Fontana F, Morgagni G. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease. A study on women with chest pain and normal angiograms. *Circulation* 2004;109:2518–2523.

165. Bugiardini R, Merz CN Bairey. Angina with “normal” coronary arteries: A changing philosophy. *JAMA* 2005;293:477–484. [PubMed: 15671433]

166. Burke AP, Farb A, Malcolm GT, Liang Y, Smialek J, Virmani R. Effects of risk factors on the mechanism of acute thrombosis and sudden coronary death in women. *Circulation* 1998;97:2110–16.

167. Burke AP, Farb A, Malcom G, Virmani R. Effect of menopause on plaque morphologic characteristics in coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 2001;141:S58–62.

168. Burke AP, Kolodgie F, Farb A, Virmani. Gender differences in coronary plaque morphology in sudden coronary death. *Circulation* 2003;108:IV–165.

169. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber D, Virmani R. Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:297–303.
170. Burke AP, Virmani R, Galis Z, Haudenschild CC, Muller JE. 34th Bethesda Conference: Task force #2--What is the pathologic basis for new atherosclerosis imaging techniques? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1874–86. [PubMed: 12798554]
171. Charchar, F. J., Tomaszewski, M., Lacka, B., Zakrzewski, J., Zukowska-Szczechowska, E., Grzeszczak, W., et al. (2004). Association of the human Y chromosome with cholesterol levels in the general population. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 24, 308–312.
172. Chen JW, Hsu NW, Wu TC, Lin SJ, Chang MS. Long-term angiotensin-converting enzyme inhibition reduces plasma asymmetric dimethylarginine and improves endothelial nitric oxide Shaw et al. *Eur Heart J* 2012;34:1999–2005.
173. Chen, Y. F., Naftilan, A. J., & Oparil, S. (1992). Androgen-dependent angiotensinogen and renin messenger RNA expression in hypertensive rats. *Hypertension*, 19, 456–463.
174. Cho L, Topol EJ, Balog C, Foody JM, Booth JE, Cabot C, Kleiman NS, Tcheng JE, Califf R, Lincoff AM. Clinical benefit of glycoprotein IIb/IIIa blockade with Abciximab is independent of gender: pooled analysis from EPIC, EPILOG and EPISTENT trials. Evaluation of 7E3 for the Prevention of Ischemic Complications. Evaluation in Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty to Improve Long-Term Outcome with Abciximab GP IIb/IIIa blockade. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stent. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:381–386.
175. Colacurci N, Manzella D, Fornaro F, Carbonella M, Paolisso G. Endothelial function and menopause: Effects of raloxifene administration. *JCEM* 2003;2135–2140.

176. Collins JA, Blake JM, Crosignani PG. Breast cancer risk with postmenopausal hormonal treatment. *Hum Reprod Update*. 2005;11:545–60.
177. Cook NR, Buring JE, Ridker PM. The effect of including C-reactive protein in cardiovascular risk prediction models for women. *Ann Intern Med* 2006;145(1):21–9.
178. Cooper, T. J., Guazzi, M., Al-Mohammad, A., Amir, O., Bengal, T., Cleland, J. G., et al. (2013). Sildenafil in Heart failure (SilHF). An investigator-initiated multinational randomized controlled clinical trial: rationale and design. *European Journal of Heart Failure*, 15, 119–122.
179. Crocker MK, Stern EA, Sedaka NM, Shomaker LB, Brady SM, Ali AH, Shawker TH, Hubbard VS, Yanovski JA. Sexual Dimorphisms in the Associations of BMI and Body Fat with Indices of Pubertal Development in Girls and Boys. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Apr 29;jc20141384. [Epub ahead of print]
180. Cupples LA, Gagnon DR, Kannel WB. Long- and short-term risk of sudden coronary death. *Circulation*. 1992;85:11–8.
181. Dalpiaz, P. L., Lamas, A. Z., Caliman, I. F., Medeiros, A. R., Abreu, G. R., Moyses, M. R., et al. (2013). The chronic blockade of angiotensin I-converting enzyme eliminates the sex differences of serum cytokine levels of spontaneously hypertensive rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 46, 171–177.
182. Daly *Circulation* 2006;113:490–98. Daly C, Clemens F, Sendon JL Lopez, Tavazzi L, Boersma E, Danchin N, Delahaye F, Gitt A, Julian D, Mulcahy D, Ruzyllo W, Thygesen K, Verheugt F, Fox KM, Euro Heart Survey Investigators. Gender differences in the management and clinical outcome of stable angina. *Circulation* Jan 31;2006 113(4):490–8.
183. Daviglus ML, Stamler J, Pirzada A, Yan LL, Garside DB, Liu K, Wang R, Dyer AR, Lloyd-Jones DM, Greenland P. Favorable Cardiovascular Risk

Profile in Young Women and Long-term Risk of Cardiovascular and All-Cause Mortality. *JAMA* 2004;292:1588–1592.

184. de Simone, G., Devereux, R. B., Roman, M. J., Ganau, A., Chien, S., Alderman, M. H., et al. (1991). Gender differences in left ventricular anatomy, blood viscosity and volume regulatory hormones in normal adults. *The American Journal of Cardiology*, 68, 1704–1708.

185. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, Liu K, Shea S, Szklo M, Bluemke DA, O’Leary DH, Tracy R, Watson K, Wong ND, Kronmal RA. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med* Mar 27;2008 358(13):1336–45.

186. Devereux, R. B., Casale, P. N., Hammond, I. W., Savage, D. D., Alderman, M. H., Campo, E., et al. (1987). Echocardiographic detection of pressure-overload left ventricular hypertrophy: effect of criteria and patient population. *Journal of Clinical Hypertension*, 3, 66–78.

187. Devereux, R. B., Lutas, E.M., Casale, P.N., Kligfield, P., Eisenberg, R. R., Hammond, I. W., et al. (1984). Standardization of M-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurements. *Journal of the American College of Cardiology*, 4, 1222–1230.

188. Devereux, R. B., Roman, M. J., Liu, J. E., Lee, E. T., Wang, W., Fabsitz, R. R., et al. (2003). An appraisal of echocardiography as an epidemiological tool. *The Strong Heart Study. Annals of Epidemiology*, 13, 238–244.

189. Devine J, Carlson DW, Taylor AJ. Clinical value of carotid-intima media thickness. *J Nucl Cardiol* 2006;13:710–8.

190. Dey S, Flather MD, Devlin G, Brieger D, Gurfinkel EP, Steg PG, Fitzgerald G, Jackson EA, Eagle KA, Global Registry of Acute Coronary Events investigators. Sex-related differences in the presentation, treatment and outcomes among patients with acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart* Jan;2009 95(1):20–6.

191. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1979;300:1350–8.
192. Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex Differences of Endogenous Sex Hormones & Risk of Type 2 Diabetes. *JAMA* 2006;295:1288–1299.
193. Diver DJ, Bier JD, Ferreira PE, et al. Clinical and arteriographic characterization of patients with unstable angina without critical coronary arterial narrowing (from the TIMI-III Trial). *Am J Cardiol* 1994;74:531–537.
194. Douglas PS, Ginsburg GS. The evaluation of chest pain in women. *N Engl J Med* 1996;334:1311–5.
195. Dzavík V, Cotter G, Reynolds HR, Alexander JH, Ramanathan K, Stebbins AL, Hathaway D, Farkouh ME, Ohman EM, Baran DA, Prondzinsky R, Panza JA, Cantor WJ, Vered Z, Buller CE, Kleiman NS, Webb JG, Holmes DR, Parrillo JE, Hazen SL, Gross SS, Harrington RA, Hochman JS. Should we inhibit nitric oxide synthase in Cardiogenic shock 2 (SHOCK-2) investigators. Effect of nitric oxide synthase inhibition on haemodynamics and outcome of patients with persistent cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: a phase II dose-ranging study. *Eur Heart J* May;2007 28(9):1109–16.
196. Einstein AJ, Moser KW, Thompson RC, Cerqueira MD, Henzlova MJ. Radiation Dose to Patients From Cardiac Diagnostic Imaging. *Circulation* 2007;116:1290–1305.
197. Elesber AA, Redfield MM, Rihal CS, Prasad A, Lavi S, Lennon R, Mathew V, Lerman LO, Lerman A. Coronary endothelial dysfunction and hyperlipidemia are independently associated with diastolic dysfunction in humans. *Am Heart J* Jun;2007 153(6):1081–7.
198. Ellison, K. E., Ingelfinger, J. R., Pivor, M., & Dzau, V. J. (1989). Androgen regulation of rat renal angiotensinogen messenger RNA expression. *Journal of Clinical Investigation*, 83, 1941–1945.

199. Ely, D., Milsted, A., Bertram, J., Ciotti, M., Dunphy, G., & Turner, M. E. (2007). Sry delivery to the adrenal medulla increases blood pressure and adrenal medullary tyrosine hydroxylase of normotensive WKY rats. *BMC Cardiovascular Disorders*, 7, 6.
200. Ely,D., Milsted, A.,Dunphy, G., Boehme, S.,Dunmire, J., Hart,M., et al. (2009). Delivery of sry1, but not sry2, to the kidney increases blood pressure and sns indices in normotensive wky rats. *BMC Physiology*, 9, 10.
201. Eriksson BE, Tyni-Lenne R, Svedenhag J, et al. Physical training in Syndrome X: physical training counteracts deconditioning and pain in Syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1619–25.
202. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) JAMA. 2001. Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III) pp. 2486–97.
203. Fallen EL, Cairns J, Dafoe W, et al. Management of the postmyocardial infarction patient: a consensus report-revision of 1991 CCS guidelines. *Can J Cardiol*.1995;11:477–86.
204. Ferrero S, Remorgida V, Maganza C, Venturini PL, Salvatore S, Papaleo E, Candiani M, Leone Roberti Maggiore U. Aromatase and endometriosis: estrogens play a role. *Ann N Y Acad Sci*. 2014 Apr 16. doi: 10.1111/nyas.12411. [Epub ahead of print]
205. Ford ES, Capewell S. Coronary Heart Disease Mortality Among Young Adults in the U.S. From 1980 through 2002: Concealed Leveling of Mortality Rates. *J. Am. Coll. Cardiol* 50:2128–2132.
206. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the Metabolic Syndrome Among US Adults – Findings From the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356–359.

207. Fox CS, Evans JC, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Temporal trends in coronary heart disease mortality and sudden cardiac death from 1950 to 1999: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 110;2004:522–7.
208. Fu, Q., Okazaki, K., Shibata, S., Shook, R. P., VanGunday, T. B., Galbreath, M. M., et al. (2009). Menstrual cycle effects on sympathetic neural responses to upright tilt. *The Journal of Physiology*, 587, 2019–2031.
209. Gallagher, P. E., Li, P., Lenhart, J. R., Chappell, M. C., & Brosnihan, K. B. (1999). Estrogen regulation of angiotensin-converting enzyme mRNA. *Hypertension*, 33, 323–328.
210. Gan SC, Beaver SK, Houck PM, MacLehose RF, Lawson HW, Chan L. Treatment of acute myocardial infarction and 30-day mortality among women and men. *N Engl J Med* 2000;343:8– 15.
211. Garovic, V. D., & August, P. (2013). Preeclampsia and the future risk of hypertension: the pregnant evidence. *Current Hypertension Reports*, 15, 114–121.
212. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, Ferguson TB Jr, Fihn SD, Fraker TD Jr, Gardin JM, O'Rourke RA, Pasternak RC, Williams SV, Gibbons RJ, Alpert JS, Antman EM, Hiratzka LF, Fuster V, Faxon DP, Gregoratos G, Jacobs AK, Smith SC Jr, American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation* Jan 7;2003 107(1):149–58.
213. Giroux V, Lemay F, Bernatchez G, Robitaille Y, Carrier JC. Estrogen receptor beta deficiency enhances small intestinal tumorigenesis in *ApcMin/+* mice. *Int J Cancer*. 2008;123:303–11.

214. Gomes MP, Deitcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy: a clinical review. *Arch Intern Med*. 2004;164:1965–76.
215. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, Grundy SM, Lauer MS, Post WS, Raggi P, Redberg RF, Rodgers GP, Shaw LJ, Taylor AJ, Weintraub WS, Harrington RA, Abrams J, Anderson JL, Bates ER, Eisenberg MJ, Grines CL, Hlatky MA, Lichtenberg RC, Lindner JR, Pohost GM, Schofield RS, Shubrooks SJ Jr, Stein JH, Tracy CM, Vogel RA, Wesley DJ, American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography); Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention; Society of Cardiovascular Computed Tomography. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol* Jan 23;2007 49(3):378–402.
216. Gregg EW, Gu Q, Cheng YJ, et al. Mortality trends in men and women with diabetes. *Ann Intern Med* 2007;147:60520–59.
217. Grines C, Cox DA, Stone GW, Garcia E, Mattos LA, Giambartolomei A, Brodie BR, Madonna O, Eijgelshoven M, Lansky AJ, O'Neill WW, Morice MC. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:1949–1956.

218. Guazzi,M., Vicenzi,M., Arena, R., & Guazzi,M. D. (2011). PDE5 inhibition with sildenafil improves left ventricular diastolic function, cardiac geometry, and clinical status in patients with stable systolic heart failure: results of a 1-year, prospective, randomized, placebo-controlled study. *Circulation. Heart Failure*, 4, 8–17.
219. Gulati M, Arnsdorf MF, Shaw LJ, Pandey DK, Thisted RA, Lauderdale DS, Wicklund RH, Al-Hani AJ, Black HR. Prognostic value of the duke treadmill score in asymptomatic women. *Am J Cardiol* Aug 1;2005 96(3):369–75.
220. Gulati M, Black HR, Shaw LJ, Arnsdorf MF, Merz CN Bairey, Lauer MS, Marwick TH, Pandey PK, Wicklund RH, Thisted RA. The prognostic value of a nomogram for exercise capacity in women. *New Eng J Med* 2005;353:18–25.
221. Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C, Johnson BD, Shaw LJ, Handberg EM, Zineh I, Kelsey SF, Arnsdorf MF, Black HR, Pepine CJ, Merz CN Bairey. Adverse Cardiovascular Outcomes In Women with Nonobstructive Coronary Artery Disease: A Report From The National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women’s Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study and The St James Women Take Heart (WTH) Project. *Arch Int Med*. 104(12):121–9.
222. Gulati M, Pandey DK, Arnsdorf MF, et al. Exercise capacity and the risk of death in women. *Circulation* 2003;108:1554–9.
223. Haider AW, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol*.1998;32:1454–9.
224. Han SH, Bae JH, Holmes DR, Lennon RJ, Eeckhout E, Barsness GW, Rihal CS, Lerman A. Sex Differences in atheroma burden and endothelial function in patients with early coronary atherosclerosis. *Eur Heart J* Jun;2008 29(11):1359–69.

225. Harding MB, Leithe ME, Mark DB, Nelson CL, Harrison JK, Hermiller JB, Davidson CJ, Pryor DB, Bashore TM. Ergonovine maleate testing during cardiac catheterization: a 10-year perspective in 3,447 patients without significant coronary artery disease or Prinzmetal's variant angina. *J Am Coll Cardiol* Jul;1992 20(1):107–11.
226. Hart, E. C., Charkoudian, N., Wallin, B. G., Curry, T. B., Eisenach, J., & Joyner, M. J. (2011). Sex and ageing differences in resting arterial pressure regulation: the role of the beta-adrenergic receptors. *The Journal of Physiology*, 589, 5285–5297
227. Hart, E. C., Joyner, M. J., Wallin, B. G., Johnson, C. P., Curry, T. B., Eisenach, J. H., et al. (2009). Age-related differences in the sympathetic-hemodynamic balance in men. *Hypertension*, 54, 127–133.
228. Hayward, C. S., Kelly, R. P., & Collins, P. (2000). The roles of gender, the menopause and hormone replacement on cardiovascular function. *Cardiovascular Research*, 46, 28–49.
229. Hecht HS, Superko HR. Electron beam tomography and National Cholesterol Education Program guidelines in asymptomatic women. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1506–11.
230. Hemingway *Circulation* 2008;117:526–1536.
231. Hemingway H, Crook AM, Feder G, Banerjee S, Dawson JR, Magee P, Philpott S, Sanders J, Wood A, Timmis SD. Underuse of coronary revascularization procedures in patients considered appropriate candidates for revascularization. *New Eng J Med* 2001;344:645–54.
232. Hemingway H, McCallum A, Shipley M, Manderbacka K, Martikainen P, Keskimäki I. Incidence and prognostic implications of stable angina pectoris among women and men. *JAMA* Mar 22;2006 295(12):1404–11.
233. Hendrix KH, Mayhan S, Lackland DT, Egan BM. Prevalence, treatment, and control of chest pain syndromes and associated risk factors in hypertensive patients. *Am J Hypertension* 2005;18(8):1026–32.

234. Herbison, A. E., Simonian, S. X., Thanky, N. R., & Bicknell, R. J. (2000). Oestrogen modulation of noradrenaline neurotransmission. *Novartis Foundation Symposium*, 230, 74–85. discussion 85–93.
235. Heron MP, Hoyert DL, Xu JQ, Scott C, Tejada-Vera B. Deaths: preliminary data for 2006. *Natl Vital Stat Rep* 2008;56(16)
236. Hewitson, T. D., Zhao, C., Wigg, B., Lee, S. W., Simpson, E. R., Boon, W. C., et al. (2012). Relaxin and castration in male mice protect from, but testosterone exacerbates, age-related cardiac and renal fibrosis, whereas estrogens are an independent determinant of organ size. *Endocrinology*, 153, 188–199.
237. Hibino H, Kurachi Y. A new insight into the pathogenesis of coronary vasospasm. *Circ Res* 2006;98:579–81.
238. Hochman JS, McCabe CH, Stone PH, et al. Outcome and profile of women and men presenting with acute coronary syndromes: a report from TIMI IIIB. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:141–148.
239. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, et al. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. *Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIb Investigators*. *N Engl J Med* 1999;341:226–232.
240. Hoff JA, Chomka EV, Krainik AJ, Daviglius M, Rich S, Kondos GT. Age and gender distributions of coronary artery calcium detected by electron beam tomography in 35,246 adults. *Am J Cardiol* Jun 15;2001 87(12):1335–9.
241. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein level: A meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996;3(2):213–9.
242. Hollenberg, N. K., Williams, G. H., Burger, B., Chenitz, W., Hoosmand, I., & Adams, D. F. (1976). Renal blood flow and its response to angiotensin II.

- An interaction between oral contraceptive agents, sodium intake, and the renin-angiotensin system in healthy young women. *Circulation Research*, 38, 35–40.
243. <http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/CIRCULATIONAHA.107.187998>
244. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5401a3.htm> Shaw et al.
245. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.htm>
246. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/index.htm>
247. Hubbard LD, Brothers RJ, King WN, et al. Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/ sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Ophthalmology* 1999;106:2269–80.
248. Humphries KH, Pu A, Gao M, Carere RG, Pilote M. Angina with “normal” coronary arteries: Sex differences in outcomes. *Am Heart J* 2008;155:375–381.
249. Ingelsson E, Sullivan LM, Fox CS, Murabito JM, Benjamin EJ, Polak JF, Meigs JB, Keyes MJ, O'Donnell CJ, Wang TJ, D'Agostino RB, Wolf PA, Vasan RS. Burden and prognostic importance of subclinical cardiovascular disease in overweight and obese individuals. *Circulation* Jul 24;2007 116(4):375–84.
250. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683–9.
251. Jaffe R, Charron T, Puley G, Dick A, Strauss BH. Microvascular Obstruction and the No-Reflow Phenomenon After Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation* 2008;117:3152–3156.
252. Johnson BD, Kip KE, Marroquin OC, Ridker PM, Kelsey SF, Shaw LJ, Pepine CJ, Sharaf B, Merz CN Bairey, Sopko G, Olson MB, Reis SE, National Heart, Lung, and Blood Institute. Serum amyloid A as a predictor of coronary artery disease and cardiovascular outcome in women: the National Heart,

Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation* Feb 17;2004 109(6):726–32.

253. Johnson BD, Merz CN Bairey, Kelsey SF, Sharaf BL, Cornell CE, Handberg-Thurmond EM, Rickens C, Pakstis D. Persistent chest pain predicts cardiovascular events in women with and without obstructive coronary artery disease: Results from the NHLBI-sponsored WISE study. *Eur Heart J* 2006;27:1408–1415.

254. Johnson, BD.; Kelsey, SF.; Merz, CN Bairey. Clinical risk assessment in women: chest discomfort. Report from the WISE study. In: Shaw, LJ.; Redberg, RF., editors. *CAD in Women: Evidence-Based Diagnosis and Treatment*. Humana Press; New Jersey: 2003. p. 129-142.

255. Kakkar R, Ye B, Stoller DA, et al. Spontaneous coronary vasospasm in KATP mutant mice arises from a smooth muscle-extrinsic process. *Circ Res* 2006;98:682–9.

256. Kanaya AM, Grady D, Barrett-Connor E. Explaining the sex difference in coronary heart disease mortality among patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2002;162:1737–45.

257. Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino RB, Cobb J. Sudden coronary death in women. *Am Heart J*. 1998;136:205–12.

258. Kaplan, N. M., Kem, D. C., Holland, O. B., Kramer, N. J., Higgins, J., & Gomez-Sanchez, C. (1976). The intravenous furosemide test: a simple way to evaluate renin responsiveness. *Annals of Internal Medicine*, 84, 639–645.

259. Kaski JC, Rosano GM, Collins P, et al. Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function. Long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:807–814.

260. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, Beyene J, Kennedy J, Corey P, Shephard RJ. Peak oxygen intake and cardiac mortality in women referred for cardiac rehabilitation. *J Am Coll Cardiol* Dec 17;2003 42(12):2139–43.

261. Kayikcioglu M, Payzin S, Yavuzgil O, Kultursay H, Can LH, Soydan I. Benefits of statin treatment in cardiac syndrome-X1. *Eur Heart J* 2003;24:1999–2005.
262. Kelley BM, Porter JH. The role of muscarinic cholinergic receptors in the discriminative stimulus properties of clozapine in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1997;57:707–19.
263. Kemp HG, Kronmal RA, Vlietstra RE, Frye RL. Seven year survival of patients with normal or near normal coronary arteriograms: a CASS registry study. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:479–483.
264. Kip KE, Marroquin OC, Kelley DE, et al. Clinical importance of obesity versus the metabolic syndrome on cardiovascular risk in women: A report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation* 2004;109:706–13.
265. Koek HL, de Bruin A, Gast F, Gevers E, Kardaun JW, Reitsma JB, Grobbee DE, Bots ML. Short and long-term prognosis after acute myocardial infarction in men versus women. *Am J Cardiol* 2006;98:993–999.
266. Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Pavlidis AN, et al. Postprandial lipaemia in menopausal women with metabolic syndrome. *Maturitas*. 2006;55:19–26.
267. Kuller LH, Tracy RP. The role of inflammation in cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:901–6.
268. Kuroski de Bold, M. L. (1999). Estrogen, natriuretic peptides and the renin–angiotensin system. *Cardiovascular Research*, 41, 524–531.
269. Kwok YS, Kim C, Grady D, et al. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. *Am J Cardiol* 1999;83:660–6.
270. Lakka H-M, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The Metabolic Syndrome and Total and Cardiovascular Mortality in middle aged men. *JAMA* 2002;288:2709–6.

271. Lakoski SG, Greenland P, Wong ND, Schreiner PJ, Herrington DM, Kronmal RA, Liu K, Blumenthal RS. Coronary artery calcium scores and risk for cardiovascular events in women classified as “low risk” based on Framingham risk score: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Arch Intern Med* Dec 10;2007 167(22):2437–42.
272. Lam, C. S., Carson, P. E., Anand, I. S., Rector, T. S., Kuskowski, M., Komajda, M., et al. (2012). Sex differences in clinical characteristics and outcomes in elderly patients with heart failure and preserved ejection fraction: the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) trial. *Circulation. Heart Failure*, 5, 571–578.
273. Lansky AJ, Hochman JS, Ward PA, Mintz GS, Fabunmi R, Berger PB, New G, Grines CL, Pietras CG, Kern MJ, Ferrell M, Leon MB, Mehran R, White C, Mieres JH, Moses JW, Stone GW, Jacobs AK, American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Percutaneous coronary intervention and adjunctive pharmacotherapy in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* Feb 22;2005 111(7):940–53
274. Lansky AJ. Outcomes of percutaneous and surgical revascularization in women. *Prog Cardiovasc Dis* 2004;46:305–319.
275. Lanza GA, Colonna G, Pasceri V, Maseri A. Atenolol versus amlodipine versus isosorbide-5-mononitrate on anginal symptoms in syndrome X. *Am J Cardiol* 1999;84:854–856.
276. Lear SA, Teo K, Gasevic D, Zhang X, Poirier PP, Rangarajan S, Seron P, Kelishadi R, Tamil AM, Kruger A, Iqbal R, Swidan H, Gómez-Arbeláez D, Yusuf R, Chifamba J, Kutty VR, Karsıdag K, Kumar R, Li W, Szuba A, Avezum A, Diaz R, Anand SS, Rosengren A, Yusuf S; Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. The association between ownership of common household devices and obesity and diabetes in high, middle and low income countries. *CMAJ*. 2014 Mar 4;186(4):258-66. doi:

- 10.1503/cmaj.131090. Epub 2014 Feb 10. Erratum in: CMAJ. 2014 Apr 1;186(6):453.
277. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, Weaver WD, Betriu A, Col J, Simoons M, Aylward P, Van de Werf F, Califf RM. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1995;91:1659–1668.
278. Leopold, J. A. (2011). Aldosterone, mineralocorticoid receptor activation, and cardiovascular remodeling. *Circulation*, 124, e466–e468.
279. Lerman A, Burnett JC Jr, Higano ST, McKinley LJ, Holmes DR Jr. Long-term L-arginine supplementation improves small-vessel coronary endothelial function in humans. *Circulation* 1998;97:2123–2128.
280. Lerman A, Zeiher AM. Endothelial Function: Cardiac Events. *Circulation* 2005;111(3):363–368.
281. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986;111:383–90.
282. Lertsburapa K, Ahlberg AW, Bateman TM, Katten D, Volker L, Cullom SJ, Heller GV. Independent and incremental prognostic value of left ventricular ejection fraction determined by stress gated rubidium 82 PET imaging in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* Nov-Dec;2008 15(6):745–53.
283. Levy, D. (1991). Clinical significance of left ventricular hypertrophy: insights from the Framingham Study. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 17(Suppl 2), S1–S6.
284. Lewandowski KC, Komorowski J, Mikhalidis DP, et al. Effects of hormone replacement therapy type and route of administration on plasma matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:3123–30.

285. Lichtlen PR, Bargheer K, Wenzlaff P. Long-term prognosis of patients with anginalike chest pain and normal coronary angiographic findings. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1013–1018.
286. Lloyd, T., & Weisz, J. (1978). Direct inhibition of tyrosine hydroxylase activity by catechol estrogens. *The Journal of Biological Chemistry*, 253, 4841–4843.
287. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima media thickness: A systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115:459–467.
288. MacIntyre K, Stewart S, Capewell S, Chalmers JW, Pell JP, Boyd J, Finlayson A, Redpath A, Gilmour H, McMurray JJ. Gender and survival: a population-based study of 201,114 men and women following a first acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:729–735.
289. Manfrini O, Pizzi C, Morgagni GL, Fontana F, Bugiardini R. Effects of pravastatin on myocardial perfusion after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 2004;93:1391–1393.
290. Marroquin OC, Kip KE, Kelley D, et al. The metabolic syndrome modifies the cardiovascular risk associated with angiographic coronary artery disease in women: A report from WISE. *Circulation* 2004;109:714–21.
291. Marwick TH, Shaw LJ, Lauer MS, et al. The noninvasive prediction of cardiac mortality in men and women with known or suspected coronary artery disease. Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Study Group. *Am J Med* 1999;106:172–8.
292. McTigue K, Larson JC, Valoski A, Burke G, Kotchen J, Lewis CE, Stefanick ML, Van Horn L, Kuller L. Mortality and cardiac and vascular outcomes in extremely obese women. *JAMA* 2006;296:79–86.
293. Merz, CN Bairey; Johnson, BD.; Sharaf, BL., et al. Hypoestrogenemia of hypothalamic origin and coronary artery disease in premenopausal women: a

report from the NHLBI-sponsored WISE study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:413–9.

294. Merz, CN Bairey; Shaw, LJ.; Reis, SE. Ischemic Heart Disease in Women: Insights from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. Part II: gender-differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to sex-based pathophysiology of atherosclerosis, macro- and micro-vascular CAD. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (Suppl):21s–29s.

295. Merz, NB Bairey; Johnson, BD.; Kelsey, PSF., et al. Diagnostic, prognostic, and cost assessment of coronary artery disease in women. *Am J Managed Care* 2001;7:959–65.

296. Metz LD, Beattie M, Hom R, Redberg RF, Grady D, Fleischmann KE. The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* Jan 16;2007 49(2):227–37.

297. Michos ED, Nasir K, Braunstein JB, Rumberger JA, Budoff MJ, Post WS, Blumenthal RS. Framingham risk equation underestimates subclinical atherosclerosis risk in asymptomatic women. *Atherosclerosis* 2006;184(1):201–6.

298. Mieres JH, Shaw LJ, Arai A, Budoff M, Hundley G, Flamm SD, Marwick TH, Mosca L, Patel AR, Redberg RF, Taubert K, Thomas G, Wenger NK, for the Cardiovascular Imaging Committee. American Heart Association – Cardiac Imaging Committee Consensus Statement: The role of cardiac imaging in the clinical evaluation of women with known or suspected coronary artery disease. *Circulation* 2005;111:682–696.

299. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, Paul N, Clouse ME, Shapiro EP, Hoe J, Lardo AC, Bush DE, de Roos A, Cox C, Brinker J, Lima JA. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med* Nov 27;2008 359(22):2324–36.

300. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, Paul N, Clouse ME, Shapiro EP, Hoe J, Lardo AC, Bush DE, de Roos A, Cox C, Brinker J, Lima JA. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *New Eng J Med* Nov 27;2008 359(22):2324–36.
301. Miller VM, Black DM, Brinton EA, et al. Using basic science to design a clinical trial: baseline characteristics of women enrolled in the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) *J Cardiovasc Transl Res.* 2009;2:228–39.
302. Miller, V. M., & Duckles, S. P. (2008). Vascular actions of estrogens: functional implications. *Pharmacological Reviews*, 60, 210–241.
303. Modena MG, Bonetti L, Coppi F, Bursi F, Rossi R. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:505–10.
304. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, Marks JS. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* Jan 1;2003 289(1):76–9.
305. Mora S, Redberg RF, Cui Y, Whiteman MK, Flaws JA, Sharrett AR, Blumenthal RS. Ability of Exercise Testing to Predict Cardiovascular and All-Cause Death in Asymptomatic Women. *JAMA* 2003;290:1600–07.
306. Moriel M, Rozanski A, Klein J, Berman DS, Merz CN Bairey. Women, prognosis and coronary artery disease: the limited efficacy of exercise radionuclide ventriculography. *Am J Cardiol* 1995;76:1030– 5.
307. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. American Heart Association scientific statement. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:e29–50.
308. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, et al. Summary of the American Heart Association's evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:394–6.
309. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, Berra K, Bushnell C, Dolor RJ, Ganiats TG, Gomes AS, Gornik HL, Gracia C, Gulati M, Haan CK, Judelson

DR, Keenan N, Kelepouris E, Michos ED, Newby LK, Oparil S, Ouyang P, Oz MC, Petitti D, Pinn VW, Redberg RF, Scott R, Sherif K, Smith SC Jr, Sopko G, Steinhorn RH, Stone NJ, Taubert KA, Todd BA, Urbina E, Wenger NK, Expert Panel/Writing Group. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *J Am Coll Cardiol* Mar 20;2007 49(11):1230–50.

310. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *J Am Coll Cardiol*.2007;49:1230–50.

311. Mosca L, Grundy SM, Judelson D, et al. Guide to Preventive Cardiology for Women. AHA/ACC Scientific Statement Consensus panel statement. *Circulation*. 1999;99:2480–4.

312. Mosca L, Grundy SM, Judelson D, King K, Limacher M, Oparil S, Pasternak R, Pearson TA, Redberg RF, Smith SC Jr, Winston M, Zinberg S. Guide to Preventive Cardiology for Women.AHA/ACC Scientific Statement Consensus panel statement. *Circulation* May 11;1999 99(18):2480–4.

313. Mosca L, Manson JE, Sutherland SE, Langer RD, Manolio T, Barrett-Connor E. Cardiovascular disease in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Writing Group. *Circulation*. 1997;96:2468–82.

314. Mosca, L., Benjamin, E. J., Berra, K., Bezanson, J. L., Dolor, R. J., Lloyd-Jones,D.M., et al. (2011). Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 Update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation*, 123, 1243–1262.

315. Murphy SL. Death: final data for 1998. *Natl Vital Stat Rep* 2000;48:1–105.

316. Nasir K, Budoff MJ, Shaw LJ, Blumenthal RS. Value of multislice computed tomography coronary angiography in suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* May 22;2007 49(20):2070–1. [PubMed: 17512365]

317. Nasir K, Michos ED, Blumenthal RS, Raggi P. Detection of high-risk young adults and women by coronary calcium and National Cholesterol Education Program Panel III guidelines. *J Am Coll Cardiol* Nov 15;2005 46(10):1931–6.
318. Nasir K, Raggi P, Rumberger JA, Braunstein JB, Post WS, Budoff MJ, Blumenthal RS. Coronary artery calcium volume scores on electron beam tomography in 12,936 asymptomatic adults. *Am J Cardiol* May 1;2004 93(9):1146–9. [PubMed: 15110208]
319. Ni H, Coady S, Rosamond W, Folsom AR, Chambless L, Russell SD, Sorlie PD. Trends from 1987 to 2004 in sudden death due to coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J* 2009;157:46–52.
320. Nichols, W. W. (2005). Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms. *American Journal of Hypertension*, 18, 3S–10S.
321. Novack V, Cutlip DE, Jotkowitz A, Lieberman N, Porath A. Reduction in sex-based mortality difference with implementation of new cardiology guidelines. *Am J Med* Jul;2008 121(7):597–603.
322. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, Fox KA, Lagerqvist B, McCullough PA, Murphy SA, Spacek R, Swahn E, Wallentin L, Windhausen F, Sabatine MS. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* Jul 2;2008 300(1):71–80.
323. O'Keefe-McCarthy S. Women's experiences of cardiac pain: a review of the literature. *Can J Cardiovasc Nurs* 2008;18(3):18–25.
324. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006;295:549–55.

325. Olson MB, Kelsey SF, Matthews K, et al. Symptoms, myocardial ischaemia and quality of life in women: results from the NHLBI-sponsored WISE Study. *Eur Heart J* 2003;24:1506–14.
326. Ong P, Athanasiadis A, Hill S, Volgelsberg H, Voehringer M, Sechtem U. Coronary artery spasm as a frequent cause of acute coronary syndrome: the CASPAR (Coronary Artery Spasm in Patients with Acute Coronary Syndrome) Study. *J Am Coll Cardiol* Aug 12;2008 52(7):523–7.
327. Panting JR, Gatehouse PD, Yang GZ, et al. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *New Eng J Med* 2002;346:1948–53.
328. Panza JA. Myocardial ischemia and the pains of the heart. *N Engl J Med* 2002;346:1934–5.
329. Papadopoulos, D. P., & Papademetriou, V. (2010). Hypertrophic and hypertensive hypertrophic cardiomyopathy—a true association? *Angiology*, 61, 92–99.
330. Pasternak RC, Abrams J, Greenland P, Smaha LA, Wilson PW, Houston-Miller N. 34th Bethesda Conference: Task force #1--Identification of coronary heart disease risk: is there a detection gap? *J Am Coll Cardiol* Jun 4;2003 41(11):1863–74.
331. Pedram, A., Razandi, M., O'Mahony, F., Lubahn, D., & Levin, E. R. (2010). Estrogen receptor-beta prevents cardiac fibrosis. *Molecular Endocrinology*, 24, 152–2165.
332. Pellman, J., Lyon, R. C., & Sheikh, F. (2010). Extracellular matrix remodeling in atrial fibrosis: mechanisms and implications in atrial fibrillation. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 48, 461–467.
333. Pendergrass, K. D., Pirro, N. T., Westwood, B. M., Ferrario, C. M., Brosnihan, K. B., & Chappell, M. C. (2008). Sex differences in circulating and renal angiotensins of hypertensive mRen(2). Lewis but not normotensive

Lewis rats. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 295, H10–H20.

334. Pesch B, Ko Y, Brauch H, et al. Factors modifying the association between hormone-replacement therapy and breast cancer risk. *Eur J Epidemiol*. 2005;20:699–711.

335. Piera-Velazquez, S., & Jimenez, S. A. (2012). Molecular mechanisms of endothelial to mesenchymal cell transition (EndoMT) in experimentally induced fibrotic diseases. *Fibrogenesis & Tissue Repair*, 5(Suppl 1), S7.

336. Pietranera L, Brocca ME, Roig P, Lima A, Garcia-Segura LM, De Nicola AF. Estrogens are neuroprotective factors for hypertensive encephalopathy. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014 Apr 13. pii: S0960-0760(14)00087-9. doi: 10.1016/j.jsbmb.2014.04.001. [Epub ahead of print]

337. Pilote L, Dasgupta K, Guru V, Humphries KH, McGrath J, Norris C, Rabi D, Tremblay J, Alamian A, Barnett T, Cox J, Ghali WA, Grace S, Hamet P, Ho T, Kirkland S, Lambert M, Libersan D, O'Loughlin J, Paradis G, Petrovich M, Tagalakis V. A comprehensive view of sex-specific issues related to cardiovascular disease. *CMAJ* Mar 13;2007 176(6):S1–44.

338. Pilz G, Klos M, Ali E, Hoefling B, Scheck R, Bernhardt P. Angiographic correlations of patients with small vessel disease diagnosed by adenosine-stress cardiac magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson* Jan 31;2008 10(1):8.

339. Pizzi C, Manfrini O, Fontana F, Bugiardini R. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase in cardiac Syndrome X: role of superoxide dismutase activity. *Circulation* 2004;109:53–58.

340. Pundziute G, Schuijf JD, Jukema JW, van Werkhoven JM, Boersma E, de Roos A, van der Wall EE, Bax JJ. Gender influence on the diagnostic accuracy of 64-slice multislice computed tomography coronary angiography

- for detection of obstructive coronary artery disease. *Heart* Jan; 2008 94(1):48–52.
341. Rachon D, Teede H. Postmenopausal hormone therapy and the risk of venous thromboembolism. *Climacteric*. 2008;11:273–9.
342. Raggi P, Gongora MC, Gopal A, Callister TQ, Budoff M, Shaw LJ. Coronary artery calcium to predict all-cause mortality in elderly men and women. *JACC* Jul 1;2008 52(1):17–23.
343. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ. Gender-based differences in the prognostic value of coronary calcium. *J Women Health* 2004;13(3):273–88.
344. Raine R, Hutchings A, Black N. Is publicly funded health care really distributed according to need? *Health Policy* 2004;67(2):227–35. [PubMed: 14720640]
345. Ramos RG, Olden K. The prevalence of metabolic syndrome among US women of childbearing age. *Am J Public Health* Jun;2008 98(6):1122–7.
346. Rathore SS, Chen J, Wang Y, Radford MJ, Vaccarino V, Krumholz HM. Sex differences in cardiac catheterization: the role of physician gender. *JAMA* 2001;286:2849–56.
347. Reckelhoff, J. F., Zhang, H., & Srivastava, K. (2000). Gender differences in development of hypertension in spontaneously hypertensive rats: role of the renin–angiotensin system. *Hypertension*, 35, 480–483.
348. Redberg RF, Rifai N, Gee L, Ridker PM. Lack of association of C-reactive protein and coronary calcium by electron beam computed tomography in postmenopausal women: implications for coronary artery disease screening. *J Am Coll Cardiol* Jul;2000 36(1):39–43.
349. Redfield, M. M., Borlaug, B. A., Lewis, G. D., Mohammed, S. F., Semigran, M. J., Lewinter, M. M., et al. (2012). Phosphodiesterase-5 Inhibition to Improve CLinical Status and EXercise Capacity in Diastolic Heart Failure (RELAX) trial: rationale and design. *Circulation. Heart Failure*, 5, 653–659.

350. Reis SE, Holubkov R, Smith AJ Conrad, et al. Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: results from the NHLBI WISE study. *Am Heart J* 2001;141:735–41.
351. Reynolds HR, Farkouh ME, Lincoff AM, Hsu A, Swahn E, Sadowski ZP, White JA, Topol EJ, Hochman JS, GUSTO V Investigators. Impact of female sex on death and bleeding after fibrinolytic treatment of myocardial infarction in GUSTO V. *Arch Int Med* 2007;167:2054–2060.
352. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;107:391–7.
353. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998;98:731–33.
354. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* Nov 14;2002 347(20):1557–65.
355. Robinson JG, Wallace R, Limacher M, Ren H, Cochrane B, Wassertheil-Smoller S, Ockene JK, Blanchette PL, Ko MG. Cardiovascular risk in women with non-specific chest pain (from the Women's Health Initiative Hormone Trials). *Am J Cardiol* Sep 15;2008 102(6):693–9.
356. Roger VL, Jacobsen SJ, Weston SA, et al. Trends in the incidence and survival of patients with hospitalized myocardial infarction, Olmsted County, Minnesota, 1979 to 1994. *Ann Intern Med* 2002;136:341–8.
357. Roger, V. L., Go, A. S., Lloyd-Jones, D.M., Benjamin, E. J., Berry, J. D., Borden, W. B., et al. (2012). Heart Disease and Stroke Statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 125, e2–e220.

358. Roman MJ, Naqvi TZ, Gardin JM, Gerhard-Herman M, Jaff M, Mohler E, American Society of Echocardiography. Society for Vascular Medicine and Biology. American society of echocardiography report. Clinical application of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the American Society of Echocardiography and the Society for Vascular Medicine and Biology. *Vasc Med* Nov;2006 11(3):201–11.
359. Rosano GM, Vitale C, Silvestri A, Fini M. Hormone replacement therapy and cardioprotection: the end of the tale? *Ann N Y Acad Sci*. 2003;997:351–7.
360. Rossi R, Chiurlia E, Nuzzo A, Cioni E, Origliani G, Modena MG. Flow-mediated vasodilation and the risk of developing hypertension in healthy postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* Oct 19;2004 44(8):1636–40. [
361. Rossi R, Nuzzo A, Origliani G, Modena MG. Prognostic role of flow-mediated dilation and cardiac risk factors in post-menopausal women. *JACC* Mar 11;2008 51(10):997–1002.
362. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:321–33.
363. Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction)*Circulation*. 1996;94:2341–50.
364. Schachinger V, Britten M, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long term outcome of CHD. *Circulation* 2000;101:1899–1906.

365. Schunkert, H., Danser, A. H., Hense, H. W., Derkx, F. H., Kurzinger, S., & Riegger, G. A. (1997). Effects of estrogen replacement therapy on the renin-angiotensin system in postmenopausal women. *Circulation*, 95, 39–45.
366. Seelig MS, Altura BM, Altura BT. Benefits and risks of sex hormone replacement in postmenopausal women. *J Am Coll Nutr*. 2004;23:482S–96S.
367. Sekhri N, Timmis A, Chen R, Junghans C, Walsh N, Zaman MJ, Eldridge S, Hemingway H, Feder G. Inequity of access to investigation and effect on clinical outcomes: prognostic study of coronary angiography for suspected stable angina pectoris. *BMJ* May 10;2008 336(7652):1058–61.
368. Sharaf BL, Pepine CJ, Kerensky RA, et al. Detailed angiographic analysis of women with suspected ischemic chest pain (pilot phase data from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation [WISE] Study Angiographic Core Laboratory). *Am J Cardiol* 2001;87:937–41.
369. Shaw LJ, Heller GV, Travin MI, Lauer M, Marwick TH, Hachamovitch R, Berman DS, Miller DD. Cost analysis of diagnostic testing for coronary artery disease in women with stable chest pain. *J Nucl Cardiol* 1999;6(6):559–569.
370. Shaw LJ, Iskandrian AE. Prognostic value of stress gated SPECT in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2004;11(2):171-85.
371. Shaw LJ, Lewis JF, Hlatky MA, et al. Women's Ischemic Syndrome Evaluation: Current Status and Future Research Directions, Report of the National Heart Lung Blood Institute (NHLBI) Workshop, Section 5: Gender-Related Risk Factors for Ischemic Heart Disease, October 2-4, 2002. *Circulation* 2004a;109:56e–58e.
372. Shaw LJ, Merz Bairey CN, Reis SE, Kelsey SF, Olson M, Johnson BD, Pepine CJ, Mankad S, Sharaf BL, Rogers WJ, Pohost GM, Sopko G, for the WISE Investigators. Ischemic heart disease in women: Insights from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study.

Part I: Sex Differences in Traditional and Novel Risk Factors, Symptom Evaluation and Gender- Optimized Diagnostic Strategies. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:S4–S20.

373. Shaw LJ, Merz CN Bairey, Azziz R, Stanczyk FZ, Sopko G, Braunstein GD, Kelsey SF, Kip KE, Cooper-Dehoff RM, Johnson BD, Vaccarino V, Reis SE, Bittner V, Hodgson TK, Rogers W, Pepine CJ. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health--National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* Apr;2008 93(4):1276–84.

374. Shaw LJ, Olson MB, Kip K, Kelsey SF, Johnson BD, Mark DB, Reis SE, Mankad S, Rogers WJ, Pohost GM, Arant C, Wessel T, Chaitman BR, Sopko G, Handberg E, Pepine CJ, Merz CN Bairey. The value of estimated functional capacity in estimating outcome: results from the NHLBI-sponsored women's ischemia syndrome evaluation. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:S36–S43.

375. Shaw LJ, Sharaf BL, Johnson BD, et al. The economic burden of angina in women with suspected ischemic heart disease: Results from the National Institutes of Health – National Heart, Lung, and Blood Institute – Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation* 2006;114:894–904.

376. Shaw LJ, Shaw RE, Merz CN Bairey, Brindis RG, Klein LW, Nallamothu B, Douglas PS, Krone RJ, McKay CR, Block PC, Hewitt K, Weintraub WS, Peterson ED. Impact of ethnicity and gender differences on angiographic coronary artery disease prevalence and in-hospital mortality in the American College of Cardiology – National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR). *Circulation* 2008;117:1787–1801.

377. Shaw LJ, Vasey C, Sawada S, Rimmerman C, Marwick TH. Impact of gender on risk stratification by exercise and dobutamine stress

echocardiography: longterm mortality in 4,234 women and 6,898 men. *Eur Heart J* Mar;2005 26(5):447–56.

378. Simon A, Chironi G, Levinson J. Comparative performance of subclinical atherosclerosis tests in predicting coronary heart disease in asymptomatic individuals. *Eur Heart J* 2007;28:2967–2971.

379. Solinas E, Dangas G, Kirtane AJ, Lansky AJ, Franklin-Bond T, Boland P, Syros G, Kim YH, Gupta A, Mintz G, Fahy M, Collins M, Kodali S, Stone GW, Moses JW, Leon MB, Mehran R. Angiographic patterns of drug-eluting stent restenosis and one-year outcomes after treatment with repeated percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2008;102:311–5.

380. Spencer EA, Pirie KL, Stevens RJ, Beral V, Brown A, Liu B, Green J, Reeves GK, Million Women Study Collaborators. Diabetes and modifiable risk factors for cardiovascular disease: the prospective Million Women Study. *Eur J Epidemiol*. Nov 18; 149:60120–24.

381. Speroff L. The heart and estrogen/progestin replacement study (HERS) *Maturitas*.1998;31:9–14.

382. Stachenfeld, N. S., & Keefe, D. L. (2002). Estrogen effects on osmotic regulation of AVP and fluid balance. *American Journal of Physiology—Endocrinology and Metabolism*, 283, E711–E721.

383. Stafford RS. Aspirin use is low among United States outpatients with coronary artery disease. *Circulation* Mar 14;2000 101(10):1097–10.

384. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM, Post WS. American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* Feb; 2008 21(2):93–111.

385. Sun H, Ohri M, Shimokawa H, Usai M, Hrakami L, Takeshita A. Coronary microvascular spasm causes myocardial ischemia in patients with vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:847–51. [PubMed: 11869851]
386. Sutsch G, Oechslin E, Mayer I, Hess OM. Effect of diltiazem on coronary flow reserve in patients with microvascular angina. *Int J Cardiol* 1995;52:135–143.
387. Takimoto, E., Belardi, D., Tocchetti, C. G., Vahebi, S., Cormaci, G., Ketner, E. A., et al. (2007). Compartmentalization of cardiac betaadrenergic inotropy modulation by phosphodiesterase type 5. *Circulation*, 115, 2159–2167.
388. Tank, J., Diedrich, A., Szczech, E., Luft, F. C., & Jordan, J. (2005). Baroreflex regulation of heart rate and sympathetic vasomotor tone in women and men. *Hypertension*, 45, 1159–1164.
389. Tannenbaum C, Barrett-Connor E, Laughlin GA, Platt RW. A longitudinal study of dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS) change in older men and women: the Rancho Bernardo Study. *Eur J Endocrinol* 2004;151:717–25.
390. Tardif J-C, Taylor A, Vicaut E, Woo KS, Zannad F, Zureik M. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus (2004-2006) An Update on Behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:75–
391. Taylor, K. E., Vallejo-Giraldo, C., Schaible, N. S., Zakeri, R., & Miller, V. M. (2011). Reporting of sex as a variable in cardiovascular studies using cultured cells. *Biology of Sex Differences*, 2, 11.
392. Topol, E. J., Traill, T. A., & Fortuin, N. J. (1985). Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *New England Journal of Medicine*, 312, 277–283.

393. Touboul P-J, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, Csiba L, Desvarieux M, Ebrahim S, Fatar M, Hernandez RH, Jaff M, Kownator S, Prati P, Rundek T, Sitzer M, Schminke U, Shaw et al.
394. Tracy RP. Inflammation in cardiovascular disease: cart, horse or both--revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1514–5.
395. Vaccarino V, Parsons L, Every NR, Barron HV, Krumholz HM. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants. *N Engl J Med* 1999;341:217–25.
396. van Heerebeek, L., Franssen, C. P., Hamdani, N., Verheugt, F. W., Somsen, G. A., & Paulus, W. J. (2012). Molecular and cellular basis for diastolic dysfunction. *Current Heart Failure Reports*, 9, 293–302.
397. Vermeltfoort IA, Bondarenko O, Raijmakers PG, Odekerken DA, Kuijper AF, Zwijnenburg A, van der Vis-Melsen MJ, Twisk JW, Beek AM, Teule GJ, van Rossum AC. Is subendocardial ischaemia present in patients with chest pain and normal coronary angiograms? A cardiovascular MR study. *Eur Heart J* Jul;2007 28(13):1554–8.
398. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* Apr 18;2006 47(8 Suppl):C13–8.
399. Von Mering GO, Arant CB, Wessel TR, McGorray SP, Merz CN Bairey, Sharaf BL, Smith KM, Olson MB, Johnson BD, Sopko G, Handberg E, Pepine CJ, Kerensky RA, National Heart, Lung, and Blood Institute. Abnormal coronary vasomotion as a prognostic indicator of cardiovascular events in women: results from the National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation* Feb 17;2004 109(6):722–5.
400. Weige CC, Allred KF, Allred CD. Estradiol alters cell growth in nonmalignant colonocytes and reduces the formation of preneoplastic lesions in the colon. *Cancer Res.*2009;69:9118–24.

401. Wessel TR, Arant CB, Olson MB, Johnson BD, Reis SE, Sharaf BL, Shaw LJ, Handberg E, Sopko G, Kelsey SF, Pepine CJ, Merz NB. Relationship of physical fitness vs BMI with CAD & CV events in women. *JAMA* Sep 8;2004 292(10):1179–87.
402. Wingo PA, Calle EE, McTiernan A. How does breast cancer mortality compare with that of other cancers and selected cardiovascular diseases at different ages in U.S. women? *J Womens Health Gend Based Med*. 2000;9:999–1006.
403. Wong ND, Pio J, Valencia R, Thakal G. Distribution of C-reactive protein and its relation to risk factors and coronary heart disease risk estimation in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Prev Cardiol* 2001;4:109–14.
404. Wong TY, Hubbard LD, Klein R, et al. Retinal microvascular abnormalities and blood pressure in older people: the Cardiovascular Health Study. *Brit J Ophthalmol* 2002;86:1007–13.
405. Wong, Klein, Sharrett, Duncan, Couper, Tielsch, Klein, Hubbard. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. *JAMA* 2002;287:1153.
406. Woodfield SL, Lundergan CF, Reiner JS, Thompson MA, Rohrbeck SC, Deychak Y, Smith JO, Burton JR, McCarthy WF, Califf RM, White HD, Weaver WD, Topol EJ, Ross AM. Gender and acute myocardial infarction: is there a different response to thrombolysis? *J Am Coll Cardiol* 1997;29:35–42.
407. Wu, M., Han, M., Li, J., Xu, X., Li, T., Que, L., et al. (2009). 17 β -estradiol inhibits angiotensin II-induced cardiac myofibroblast differentiation. *European Journal of Pharmacology*, 616, 155–159.
408. www.ahrq.gov/hcup/factbk3/factbk3.htm#men
409. Yoshimatsu, Y., & Watabe, T. (2011). Roles of TGF- β signals in endothelial-mesenchymal transition during cardiac fibrosis. *Int J Inflam*, 2011, 724080.

410. Yoshinaga K, Chow BJ, Williams K, Chen L, deKemp RA, Garrard L, Szeto A Lok-Tin, Aung M, Davies RA, Ruddy TD, Beanlands RS. *J Am Coll Cardiol* Sep 5;2006 48(5):1029–39.
411. Zambon S, Zanoni S, Romanato G Giovanna, Chiara M, Noale M, Sartori L, Musacchio E, Baggio G, Crepaldi G, Manzato E. Metabolic syndrome and all-cause and cardiovascular mortality in an Italian elderly population: The Progetto Veneto Anziani (Pro.V.A.) study. *Diabetes Care*. October 17; 2008 published online ahead of printDOI: 10.2337/dc08-1256 66.
412. Zethelius B, Berglund L, Sundstrom J, Ingelsson E, Basu S, Larsson A, Venge P, Arnlov J. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2008;358:2107–16.
413. Zucker, I., & Beery, A. K. (2010). Males still dominate animal studies. *Nature*, 465, 690.