

*На правах рукописи*

**ТКАЧЕНКО**

**Вячеслав Вячеславович**

**ФЕНОТИПЫ КОРОНАРНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ  
ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST У  
МУЖЧИН МОЛОДОГО ВОЗРАСТА: ГОСПИТАЛЬНЫЙ ЭТАП И  
ОТДАЛЕННЫЙ ПРОГНОЗ**

3.1.20. Кардиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Пермь 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (и.о. ректора – доктор медицинских наук, доцент А.С. Благонравова)

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент,  
профессор кафедры госпитальной  
терапии и кардиологии ФГБОУ ВО Пермский  
государственный медицинский университет  
им.академика Е.А.Вагнера Минздрава России

*Карпунина Наталья Сергеевна*

**Официальные оппоненты:**

Доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой внутренних болезней  
ФГБОУ ВО «Кировский государственный  
медицинский университет» Минздрава России  
(г.Киров)

*Чичерина Елена Николаевна*

Доктор медицинских наук, профессор,  
заслуженный врач УР и РФ, заведующий  
кафедрой госпитальной терапии с курсами  
кардиологии и функциональных методов  
диагностики ФПК и ПП ФГБОУ ВО «Ижевская  
государственная медицинская академия»  
Минздрава России (г.Ижевск)

*Максимов Николай Иванович*

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г.Кемерово)

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 года в «\_\_\_» часов на заседании диссертационного совета 21.2.052.02 при ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России по адресу: 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26.

С авторефератом – на сайтах: <http://www.psmu.ru/> и <http://www.vak.minobrнауки.gov.ru>.

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, доцент

*Карпунина Наталья Сергеевна*

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Болезни системы кровообращения занимают лидирующее положение среди всех заболеваний, ведущих к высокой смертности, на долю ИБС приходится 52,6% смертей в структуре смертности от БСК [Данные Росстата на 2021 г., [https://gks.ru/bgd/regl/b21\\_34/Main.htm](https://gks.ru/bgd/regl/b21_34/Main.htm)]. За более, чем 100-летнюю историю изучения патофизиологических механизмов инфаркта миокарда в результате тромбоза или эмболии одной из основных эпикардиальных коронарных артерий сердца, атерогенетическая теория является общепризнанной во всем мире [Якушин С.С., 2019]. Подтвердить факт окклюзии коронарной артерии позволяет коронароангиография, проводимая в условиях катетеризационной лаборатории.

Течение ИМ, особенности его лечения и фоновые заболевания существенно варьируют в зависимости от возраста [Gao H et al., 2021]. Несмотря на известный факт о пике заболеваемости у мужчин в возрасте 65 лет, а у женщин – в возрасте 72 лет, последние тенденции отчетливо отражают «эпидемиологический сдвиг» в сторону среднего и молодого возраста с устойчиво сохраняющимся количеством госпитализаций с впервые возникшим ИМ в этих возрастных промежутках. Большинство, а именно 75%, – это молодые мужчины с модифицируемыми факторами риска, в частности, курильщики, если речь идет о европейцах. Именно курение в этом случае ассоциируется с развитием ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ. [Basmah S., 2019]. Кроме того, в отличие от пожилых, пациенты молодого возраста с ИМ характеризуются малоподвижным образом жизни, ожирением и гиперхолестеринемией, депрессией, злоупотреблением алкоголя, а значимые атеросклеротические бляшки обычно оказываются небольшими, эксцентричными, с признаками латентного воспаления. [Sagris M., 2022; Lu Y., 2022]. Пациенты, перенесшие ОКС без гемодинамически значимых поражений коронарного русла, либо субстрата для ишемии миокарда, объединяются в отдельную нозологическую группу, с установлением 2-го типа инфаркта миокарда [Федеральные клинические рекомендации по ОКСпST, 2021г.].

Крупномасштабное исследование SWEDHEART, включавшее 73 496 больных с острой ишемией миокарда, показало, что интактные или малоизмененные венечные сосуды встречаются у 9,6% больных [Nordenskjold, A.M. et al. 2018]. В Российской Федерации частота ИМ без обструкции коронарных артерий (ИМБОКА) колеблется от 4,1% до 14,5% [Барбараш О.Л., 2017; Бойцов С.А., 2021; Гинзбург М.Л., 2016; Рябов В.В., 2017; Якушин С.С., 2018]. ИМБОКА насчитывает несколько фенотипов с учетом патофизиологических механизмов, каждый со своим прогнозом и подходами к ведению [Basmah S., 2019].

Одна из форм ИМБОКА с малоизмененными или неизменными коронарными артериями получила название «феномен замедленного коронарного кровотока» (ФЗКК), или «кардиальный Y-феномен». Несмотря на первое описание Tambe et al. в

1972 году, ФЗКК по-прежнему остается малоизученной проблемой. Накоплены сведения о факторах риска, ассоциированных с ФЗКК, основные патогенетические аспекты связывают с дисфункцией эндотелия на уровне микроциркуляторного русла, однако информация о частоте встречаемости ФЗКК крайне вариабельна, практически отсутствуют сведения о клинической характеристике и прогнозе при данной форме нарушения коронарного кровообращения. В работах последних лет появляются убедительные свидетельства наличия гормонально-ассоциированных различий, влияющих на миокардиальную перфузию, причем ведущая роль отводится тестостерону [Haider A., 2022].

Среди упомянутых факторов риска развития ИМ психосоциальный фактор у молодых лиц занимает особое место в диагностическом поиске, лечении и профилактике ССЗ. Согласно Европейским рекомендациям по профилактике ССЗ, негативные психоэмоциональные триггеры ухудшают прогноз заболевания, а благоприятный психоэмоциональный фон, наоборот, связан с более низким риском развития осложнений ИБС [2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice].

Факторы, влияющие на риск развития повторных неблагоприятных событий у пациентов, перенесших ИМ, во всем многообразии успешно изучаются в крупномасштабных российских и зарубежных регистрах, однако их спектр также продолжает расширяться по сей день [Ferrannini G. et al., 2022; Переверзева К.Г., 2020]. Учитывая тот факт, что для молодого возраста характерно развитие ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ, дальнейшая перспектива таких пациентов, в том числе в отношении прогрессирования патологического ремоделирования миокарда левого желудочка, является серьезной медицинской и социальной задачей. И в этой связи важным аспектом проблемы является ожидаемая приверженность к лечению и достижение целевых значений контролируемых параметров.

Таким образом, поиск возможных различий при феномене замедления коронарного кровотока в сравнении с классической атеротромботической окклюзией коронарной артерии, включая изучение особенностей гормонального фона и его возможного влияния на отдаленный прогноз у обеих категорий пациентов, определило выбор цели настоящего исследования.

### **Цель исследования**

Оценить клинико-метаболические параметры и отдаленный прогноз у мужчин молодого возраста с ИМпST на ЭКГ в зависимости от ангиографических вариантов поражения коронарного русла.

### **Задачи исследования**

1. Провести ретроспективный анализ частоты встречаемости различных поражений коронарного русла у мужчин молодого возраста с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на базе Регионального сосудистого центра (РСЦ).

2. Изучить спектр факторов риска, а также основные клинико-лабораторные и инструментальные характеристики молодых мужчин, перенесших ИМ, имеющих ФЗКК, в сравнении с пациентами с обструктивным поражением коронарных артерий.

3. Оценить роль депрессии и андрогенного дефицита в развитии ИМпСТ на ЭКГ у мужчин молодого возраста в зависимости от ангиографической картины.

4. Оценить выживаемость, повторные коронарные события, частоту проведения реваскуляризации через год после перенесенного ИМ в зависимости от данных коронароангиографии и выделить предикторы развития повторного инфаркта миокарда с учетом андрогенной функции.

#### **Гипотеза исследования**

Мужчины молодого возраста при развитии ИМпСТ имеют разные клинико-лабораторные параметры и ангиографические феномены, что может быть обусловлено различиями в профилях предрасполагающих факторов, в том числе, характеризующих состояние андрогенного статуса и уровня депрессии. Исходные отклонения могут оказывать влияние на формирование неблагоприятного прогноза в течение первых 12 месяцев после индексного события.

#### **Научная новизна**

Впервые на базе Регионального сосудистого центра определена частота встречаемости ангиографического феномена замедленного коронарного кровотока (Y-феномена) у мужчин молодого возраста с ИМпСТ. В сравнении с классическим атеротромбозом коронарной артерии, помимо рутинных методов, изучены аспекты, связанные с оценкой андрогенного статуса и депрессии, выявлены отличия, характеризующие пациентов обеих групп на госпитальном этапе.

С помощью метода бинарной логистической регрессии разработана прогностическая модель, определяющая вероятность повторного инфаркта миокарда в течение первых 12 месяцев у пациентов с различными ангиографическими феноменами в зависимости от наличия или отсутствия андрогенодефицита. Установлено, что риск развития повторного ИМ возрастает при снижении уровня кортизола и при увеличении значений НЛИ и количества пораженных артерий у мужчин без андрогенодефицита. У мужчин со сниженным уровнем тестостерона риск развития повторного ИМ возрастает при снижении значения фракции выброса и при увеличении значений НЛИ и ЛПНП.

#### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Результаты ретроспективного этапа позволили дать демографические и анамнестические характеристики пациентов молодого возраста с ИМпСТ с различными ангиографическими феноменами, которые послужили основанием для проведения проспективных наблюдений. В результате дальнейших исследований многие отличия нивелировались, что дало возможность констатировать отсутствие существенных отличий с точки зрения закономерностей развития коронарного события у мужчин с ФЗКК и ИМ 1 типа. Изучение гормонального профиля, напротив, выявило высокую распространенность андрогенодефицита в изучаемых группах, обосновывающую

существенную разницу в параметрах госпитального этапа и исходах однолетнего наблюдения в группах сравнения.

Интерес для практического здравоохранения представляют выводы о невысокой ценности анкетного метода оценки эректильной дисфункции и андрогенодефицита у мужчин молодого возраста с ИМпСТ на госпитальном этапе, поскольку их субъективная оценка существенно отличается от параметров гормонального профиля.

Разработанная прогностическая модель развития повторного инфаркта миокарда в течение первых 12 месяцев акцентирует внимание специалистов на необходимости лабораторного определения уровня тестостерона и совершенствовании дальнейшей работы по достижению целевых значений АД и ЛПНП у мужчин молодого возраста, перенесших ИМпСТ.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Мужчины молодого возраста с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ характеризуются различными ангиографическими феноменами. Стандартный лабораторно-инструментальный подход в обследовании не позволяет установить отчетливых патогенетических особенностей, отличающих пациентов с классическим атеротромбозом от пациентов с феноменом замедленного коронарного кровотока.

2. На госпитальном этапе мужчин молодого возраста с ИМпСТ и феноменом замедленного коронарного кровотока отличает более высокий уровень депрессии, чем у пациентов с обструктивным типом поражения коронарного русла. При сравнении лабораторных результатов с данными из вопросников по эректильной дисфункции и андрогенодефициту установлена существенная разница между субъективным восприятием картины болезни и объективным гормональным фоном.

3. Уровень тестостерона в сыворотке крови оказывает влияние на основные факторы риска, ассоциированные с развитием инфаркта миокарда. В зависимости от ангиографического варианта мужчины с низким уровнем тестостерона имеют значимые отличия по липидным фракциям, активности воспалительных клеток периферической крови и выраженности миолиза. Предикторной ценностью в развитии ФЗКК при андрогенодефиците обладает количество баллов по шкале Бека и отношение моноциты/ЛПВП.

4. Пациенты, перенесшие ИМпСТ, независимо от ангиографической картины, в первые 12 месяцев наблюдения не достигают целевых значений артериального давления и ЛПНП. Прогностическая модель, определяющая вероятность повторного инфаркта миокарда в однолетней перспективе, как при сохраненном, так и при сниженном уровне тестостерона в обеих группах, включает маркеры, характеризующие неблагоприятное сочетание атерогенной дислипидемии с активностью субклинического воспаления.

#### **Степень достоверности результатов**

В соответствии с расчетом мощности в работу включено достаточное количество пациентов – 99 мужчин молодого возраста, поступивших в региональный сосудистый центр, которые впоследствии делились на 2 группы (60 и 39 человек,

соответственно). У 87% пациентов проведена оценка однолетних исходов заболевания. Статистический анализ полученных данных выполнен с использованием программы Statistica версии 6.0, SPSS Statistics версии 20.0 и 23.0.

#### **Соответствие паспорту специальности**

Полученные результаты соответствуют паспорту специальности 3.1.20. Кардиология (медицинские науки), пунктам – 3, 6, 12, 13.

#### **Апробация материалов диссертации и публикации**

Основные положения диссертации и результаты были представлены и обсуждены на ежегодном Национальном конгрессе кардиологов (2018, 2019, 2022 гг.), IX Международном форуме кардиологов и терапевтов (2020 г.), Евразийском конгрессе внутренней медицины (2021 г.), Образовательном форуме «Российские дни сердца» (2021 г.), Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше 2022» и 62-ой сессии ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, 17-ом Национальном конгрессе терапевтов (с международным участием) (2022 г.), XI Евразийском конгрессе кардиологов (2023 г.). Диссертационная работа апробирована в научной проблемной комиссии по кардиологии и внутренним болезням ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (протокол №12 от 26 июня 2023 г.). По материалам диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 3 – в изданиях, рекомендованных экспертным советом ВАК по медицине для публикации результатов исследований по кандидатским диссертациям.

#### **Личный вклад автора**

Планирование, организация и проведение исследований по всем разделам работы осуществлялись лично автором при участии научного руководителя. Формирование гипотезы выполнено совместно с научным руководителем; цель, задачи и дизайн исследования, набор пациентов, их анкетирование, интерпретация данных историй болезни и электронных медицинских карт, все коронароангиографические исследования, ЧКВ с установкой стента, оценка отдаленных исходов заболевания, систематизация полученных данных с последующей статистической обработкой результатов выполнены лично соискателем. Материалы для публикации в рецензируемых изданиях, автореферат и диссертация написаны автором самостоятельно.

#### **Связь работы с научными программами**

Тема диссертации утверждена на совете лечебного факультета ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России 10 февраля 2021 г. (протокол №5). Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России. Государственный регистрационный номер диссертационного исследования 121040500254–8.

## **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность кардиологических отделений ГБУЗ ПК «Клиническая медико-санитарная часть №1», ГБУЗ ПК «Городская клиническая больница им. С.Н.Гринберга» г.Перми. В 2023 году в программы выпускающих кафедр поликлинической терапии, госпитальной терапии и кардиологии Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера включены теоретические и практические результаты, изложенные в диссертации.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 138 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы и списка цитируемой литературы, включающего 167 литературных источников, из которых 65 – отечественных и 102 – зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 33 таблицами, 13 рисунками.

### **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

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

Работа выполнена на базе кафедры госпитальной терапии и кардиологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства Здравоохранения Российской Федерации – ГБУЗ ПК «Клинический кардиологический диспансер» (отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения и кардиологии №1) в период с 2019 по 2021 г. Для проведения исследования было получено разрешение этического комитета при ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (протокол №6 от 07.06.2021г.).

Ретроспективный этап предполагал анализ распространенности ИМпСТ в молодом возрасте на примере регионального сосудистого центра ГБУЗ ПК «ККД» с изучением частоты встречаемости феномена замедленного коронарного кровотока и типичной окклюзии инфарктсвязанной артерии по данным историй болезни пациентов и архива коронарографий в период с 2017 по 2019 гг. на базе АПК «АрхиМед», проанализировано 214 случаев.

Объем клинических наблюдений составил 99 человек. Исследование было простым, открытым, сравнительным, проспективным. В него включали пациентов, которые дали добровольное информированное согласие в соответствии с требованиями приказа № 163 (ОСТ 91500.14.0001–2002) Министерства здравоохранения Российской Федерации, международным этическим требованием ВОЗ и Хельсинской декларации всемирной медицинской ассоциации по проведению биометрических исследований на людях (1993). Конфликт интересов в работе отсутствует. Критериями включения в исследование являлись: возраст от 25 до 44 лет, мужской пол, наличие инфаркта



миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ не позднее 12 часов до момента поступления в РСЦ, согласие на проведение КАГ.

Критериями не включения были: наличие сахарного диабета, любые формы острого коронарного синдрома в анамнезе, догоспитальная ТЛТ, когнитивные нарушения, не позволяющие работать с опросниками и препятствующие контакту с пациентом в период наблюдения, врожденные и приобретенные пороки сердца, НРС (фибрилляция предсердий, полная блокада ЛНПГ), ИМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup>, операции на органах малого таза и мошонки в анамнезе, прием стероидных препаратов до поступления в стационар, злокачественные новообразования предстательной железы, врожденные заболевания, сопровождающиеся гипогонадизмом, хронические заболевания почек и печени с нарушением их функций, отказ от участия в исследовании.

После оформления согласия на медицинское вмешательство и в соответствии с критериями не включения обследуемые были разделены на 2 группы: I группа – 60 пациентов с ИМпST на ЭКГ и феноменом замедленного коронарного кровотока (ФЗКК), II группа – 39 пациентов с ИМпST на ЭКГ и обструктивным поражением коронарных артерий. Схематично дизайн исследования представлен на рисунке 1.

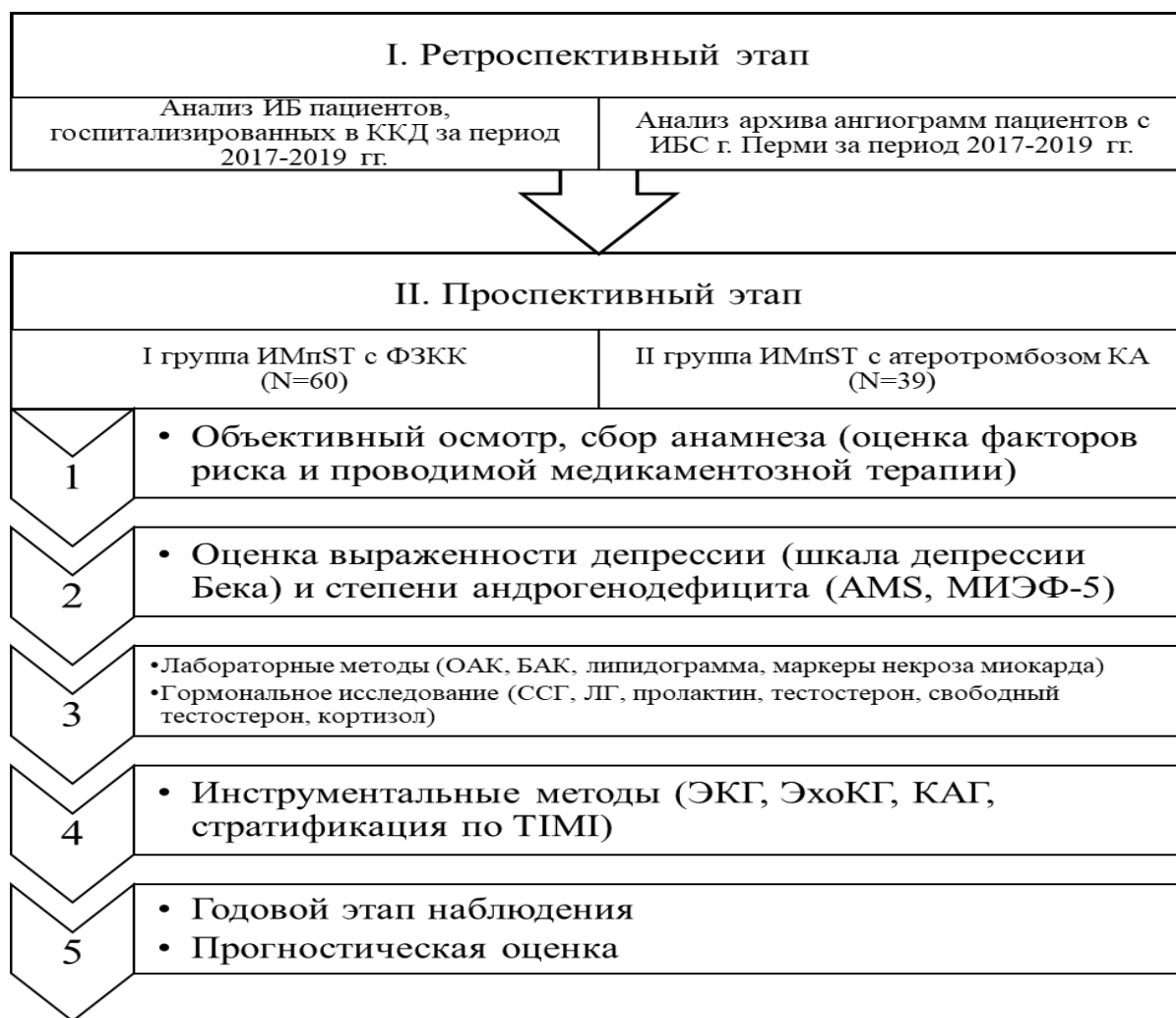


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Анамнестические данные обследованных пациентов второго этапа и предшествующая медикаментозная терапия представлены в таблице 1.

Лабораторные методы исследования включали общий и биохимический анализ крови всем обследуемым при поступлении с расчётом нейтрофильно-лимфоцитарного и тромбоцитарно-лимфоцитарного индексов. Для оценки выраженности андрогенной дисфункции определяли в крови уровни тестостерона, свободного тестостерона, пролактина, лютеинизирующего гормона, белка крови, связывающего половые стероидные гормоны (секс-стероидсвязывающий глобулин, ССГ), кортизола. Референсные значения, указанные производителем, составляли: для тестостерона – 4,5-35,4 нмоль/л, свободного тестостерона – 4,5-42 пг/мл, пролактина – 57-600 мМЕ/л, ЛГ – 0,8-12 мМЕ/мл, ССГ – 12,4-78,4 нмоль/л, кортизола – 150-660 нмоль/л.

Таблица 1 – Анамнестические данные обследованных пациентов и предшествующая медикаментозная терапия

Показатели	I группа (N=60)	II группа (N=39)	P 1-2
Средний возраст, г.	39,0 [34; 42]	41,0 [38; 44]	0,19
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,7 [23,1; 34,9]	28,4 [22,1; 34,2]	0,53
Курение, абс. (%)	33 (55,0%)	30 (76,9%)	<b>0,03</b>
Индекс пачка/лет (M±σ)	12,0 [7,5; 20]	11,5 [5,8; 20]	0,59
Количество сигарет в день	10 [0; 20]	20 [7; 20]	0,07
Употребление алкоголя, абс. (%)	52 (86,7)	33 (84,6)	0,86
Стаж ИБС, годы (M±σ)	1,8±2,6	0,8±1,8	<b>0,02</b>
Отягощенная наследственность по ССЗ абс., (%)	18 (30,0)	13 (33,3)	0,81
Наличие ГБ, абс. (%)	47 (78,3)	30 (77,0)	0,9
Наличие ХОБЛ, абс. (%)	1 (1,7)	6 (15,4)	-
Наличие ЯБ, абс. (%)	7 (11,7)	5 (12,8)	-
Нет сопутствующей патологии	12 (20)	5 (12,8)	-
Гемодинамически значимое (>50%) стенозирование коронарных артерий, абс.	0,7±0,93	2,0±0,86	<b>0,00</b>
Прием статинов, абс. (%)	16 (26,7%)	10 (25,6%)	1,0
Прием сартанов, абс. (%)	8 (13,3%)	2 (5,1%)	0,9
Прием иАПФ, абс. (%)	11 (18,3%)	8 (20,5%)	0,9
Прием бета-блокаторов, абс. (%)	55 (91,7%)	35 (89,7%)	0,7

**Примечание.** Жирным шрифтом выделены значимые различия (p < 0,05)

Инструментальные методы обследования включали электрокардиографию в покое при поступлении с помощью аппарата CARDIOVIT AT-102 (Schiller, Швейцария), эхокардиографию на приборе VIVID 7 (GE Healthcare, США) в модальном

и двухмерном режимах по стандартной методике из апикального и парастернального доступов. На этапе инвазивной диагностики ИБС всем пациентам, давшим письменное информированное согласие на вмешательство, и при отсутствии противопоказаний выполняли исследование венечных артерий сердца (коронарография, КГ или КАГ) на ангиографической установке Azurion 7 M20 («Philips», Нидерланды). Замедление коронарного кровотока определяли как медленное антеградное прохождение контрастного вещества в коронарном артериальном дереве при отсутствии стеноза или спазма эпикардальной коронарной артерии. Съемки проводили в режиме 30 кадров в секунду. Количественная оценка замедления кровотока основывалась на числе кадров, проходящих до момента достижения контрастным препаратом заданной дистальной точки коронарной артерии. Значение, превышавшее 2 SD-диапазона нормальных значений,  $- 21 \pm 3,5$  – соответствовало диапазону замедления кровотока, а допустимым результатом ангиографического исследования считали количество кадров  $\geq 27$ .

Анкетирование на условиях анонимности предполагало оценку субъективных признаков андрогенодефицита и эректильной дисфункции (ЭД) с использованием опросников AMS и МИЭФ-5, а также наличие и выраженность депрессии по шкале Бека (BDI) на 3-и сутки от момента поступления в клинику. В соответствии с инструкцией МИЭФ-5 нормой считали интервал от 21 до 25 баллов; категория 16-20 баллов соответствовала легкой ЭД, 11-15 баллов – умеренной ЭД, 5-10 баллов – значительной ЭД. В соответствии со шкалой AMS при наличии 17-26 баллов пациента относили к категории невыраженной симптоматики андрогенодефицита, 27-36 баллов – слабовыраженной симптоматики, 37-49 баллов – средней выраженности и более 50 баллов – выраженной симптоматики. По шкале Бека нормой считали сумму до 9 баллов, субдепрессию выявляли при сумме баллов от 10 до 15, умеренную депрессию – 16-19 баллов, средней тяжести – 20-29 баллов и тяжелую депрессию – от 30 до 63 баллов.

Полученные данные обрабатывали с помощью методов вариативной статистики с применением программного пакета Statistica 6.0. Выполнены сравнительный, корреляционный анализы, оценка мощности исследования. Вид распределения признаков определяли с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. При получении распределения, отличного от нормального, дальнейшее сравнение выполняли с использованием непараметрических методов: для двух независимых групп вычисляли U-критерий Mann-Whitney, для зависимых выборок – критерий W Вилкоксона. Сравнение качественных признаков выполняли с использованием точного критерия Фишера и вычислением  $\chi^2$ . Если p-уровень составлял менее 0,05, различия между группами считали значимыми. Для исследования связи двух признаков вычисляли непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R) с аналогичной интерпретацией p-уровня. Силу корреляции оценивали в зависимости от значения коэффициента корреляции:  $|R| \leq 0,25$  - слабая корреляция;  $0,25 < |R| < 0,75$  - умеренная корреляция;  $|R| \geq 0,75$  - сильная корреляция. Построение математических

моделей неблагоприятных сердечно-сосудистых событий осуществляли с помощью однофакторного и многофакторного регрессионного анализа. Для определения пороговых значений и диагностической эффективности показателей, имеющих предикторную ценность, проводился ROC-анализ и расчет отношения шансов (ОШ). Предсказательную ценность каждого параметра оценивали по шкале значений площади под ROC-кривой (Area Under Curve – AUC) с помощью программы для статистической обработки IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик – IBM Corporation). Описательные данные для количественных признаков с нормальным распределением представлены как среднее и стандартное отклонение ( $M \pm \sigma$ ), с ненормальным распределением в виде медианы и интерквартильного интервала ( $Me [25; 75]$ ); для качественных признаков – абсолютная частота проявления признака и частота его проявления в процентах (%).

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Основной, клиничко-проспективной, части работы предшествовал ретроспективный этап, целью которого было изучение частоты встречаемости ФЗКК, относящегося к числу недостаточно изученных ангиографических характеристик пациентов молодого возраста с ангинозными приступами. За исследуемый период (2017-2019 гг.) на базе РСЦ было проведено 5784 экстренных коронароангиографий. Из этого массива данных в исследование включали КАГ, отвечающие понятию «ФЗКК» у мужчин молодого возраста. Всего было проанализировано 214 историй болезни и коронароангиографий пациентов с ФЗКК (3,7% от общего числа процедур за 3-х летний период), что вполне коррелирует с мировой статистикой (Шариф-Якан А. и др., 2015 г., Sanati H. et al., 2016 г.). На основании этих результатов в дальнейшем были сформированы группы сравнения в соответствии с критериями включения и невключения для ретроспективы. Наши результаты в этой части практически совпадают с большинством работ о возможной связи Y-феномена с увеличением массы тела и особенностей болевого синдрома, возникающего не на высоте, а после физической нагрузки (Zhu X. Et al., 2019 г.). Имея различия в поражении коронарного русла, пациенты из двух групп были сопоставимы по уровню общего холестерина и всем компонентам липидного профиля. Были выявлены значимо большее количество эритроцитов и уровень гемоглобина (5,0 [4,1; 5,6] против 4,6 [3,3; 5,3],  $p=0,002$ ; 149,1 [124;178] против 145,3 [117;161] г/л,  $p=0,04$ ), что позволило выдвинуть предположение об изменении вязкости, как возможном патогенетическом обосновании замедления кровотока, однако при увеличении мощности выборки на втором этапе достоверная разница по количеству эритроцитов и гемоглобина в группах нивелировалась. Исчезла также и существенная разница по ИМТ между группами (было: 29,1 [22;40] против 27,2 [17,1;36,1]  $кг/м^2$ ,  $p=0,04$ ).

Пациенты, вошедшие в проспективную часть, оказались сопоставимы по возрасту и проводимой до госпитализации терапии. Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, употребление алкоголя и диагностированная гипертоническая болезнь встречались в обеих группах с одинаковой частотой. В первой

группе значимо ниже было количество курящих и доля пациентов, не имевших сопутствующих заболеваний. Наши данные отличаются от большинства опубликованных, где представлена тесная связь между курением и развитием ФЗКК (Sanghvi S. et al., 2018 г., Zhu X. Et al., 2019 г.). Вместе с тем, стаж хронической ИБС в этой группе был достоверно больше при отсутствии гемодинамически значимого стенозирования КА ( $p=0,02$  и  $p=0,00$  соответственно). У 11 (18,3%) пациентов первой группы и у 7 (17,9%) пациентов второй группы выявлены мышечные мосты. По тяжести сердечной недостаточности по шкале Killip группы были подобраны однородно, пациентов с кардиогенным шоком и жизнеугрожающими аритмиями не было. По локализации в первой группе преобладал передний ИМ (43,3%), во второй – нижний ИМ (38,5%). Тем не менее, некоторые отличия по лабораторно-инструментальному профилю продолжали сохраняться. Так, по данным гемограммы группы значимо различались по числу тромбоцитов ( $227,2 [182; 259] \times 10^9/\text{л}$  против  $249,4 [204; 301] \times 10^9/\text{л}$ ,  $p=0,04$ ) и лейкоцитов ( $8,3 [6,5; 9,25] \times 10^9/\text{л}$  против  $10,97 [8,4; 12,9] \times 10^9/\text{л}$ ,  $p=0,00004$ ); соответственно и расчетные индексы (НЛИ, моноциты/ЛПВП) оказались достоверно различными ( $2,7 [1,5; 2,9]$  против  $3,95 [2,3; 5,2]$ ,  $p=0,00049$ ;  $0,51 [0,13; 1,93]$  против  $0,69 [0,53; 0,8]$ ,  $p=0,0005$ ). В целом, судя по маркерам некроза кардиомиоцитов, ФВ ЛЖ ( $58,3\% [55; 62,5]$  против  $52,4\% [48,0; 58,0]$ ,  $p=0,000068$ ) и нейтрофильно-лимфоцитарной реакции крови складывается впечатление о более интенсивном патологическом процессе и массивности некроза при классическом атеротромботическом ИМ. Что касается липидного профиля, у всех пациентов, независимо от групповой принадлежности, дислипидемия носила однонаправленный характер, то есть увеличивались проатерогенные и снижались антиатерогенные фракции. В первой группе уровень ЛПВП составил  $1,29 [0,94; 1,47]$  против  $1,06 [0,9; 1,24]$  ммоль/л ( $p=0,038$ ), концентрация ЛПНП -  $2,99 [2,39; 3,38]$  ммоль/л против  $3,5 [2,9; 3,9]$  ммоль/л ( $p=0,0088$ ). Впервые применительно к обследуемой когорте нами была предпринята попытка рассчитать относительно новый и простой в использовании суррогатный маркер инсулинорезистентности (ИР) – триглицеридглюкозный индекс (Guerrero-Romero F. et al., 2010 г.), поскольку мы рассматривали ИР как еще один потенциальный механизм формирования ФЗКК. Однако, значимых отличий по ТГИ между группами не получено ( $1,27 [1,06; 1,86]$  против  $1,49 [1,12; 1,86]$ ,  $p=0,49$ ), что делает вклад инсулинорезистентности маловероятным, несмотря на достоверные различия по уровню глюкозы между группами ( $p=0,002$ ). Наши результаты не вполне соотносятся с литературными данными, большинство исследователей отмечает его диагностическую и прогностическую роль при ИБС и ИМ, включая ИМБОКА (Guerrero-Romero F. et al., 2010 г., Tao Li-Chan et al., 2022 г.). Следует уточнить, что данный индекс валидирован для людей с нормальным уровнем глюкозы и ТГ, у пациентов с ССЗ должен использоваться только при условии хорошего контроля этих показателей.

Пациенты с ФЗЗК имели отрицательную связь между ИМТ и уровнем ЛПВП ( $R=-0,4$ ,  $p=0,002$ ), напротив, прямую корреляцию с ТГ ( $R=0,42$ ,  $p=0,0007$ ) и ТГИ ( $R=0,45$ ,  $p=0,0004$ ). Во второй группе следует отметить ряд связей между показателями, маркирующими тяжесть некроза кардиомиоцитов и степень системной воспалительной реакции (КФК-МВ ↔ пал.нейтр.,  $R=0,47$ ,  $p=0,003$ ; НЛИ ↔ КФК-МВ,  $R=0,40$ ,  $p=0,01$ ; Тропонин ↔ Пал.нейтр. абс.,  $R=0,42$ ,  $p=0,008$ ), а также тесную прямую связь между возрастом и поражением правой коронарной артерии, которое в этой группе встречалось достоверно чаще по данным сравнительного анализа ( $R=0,70$ ,  $p=0,0018$ ).

Таким образом, при анализе параметров рутинного обследования нами не было установлено отчетливых патогенетических особенностей, отличающих пациентов с ИМ с классическим атеротромбозом от пациентов с ФЗЗК на ангиограмме. Дальнейший поиск возможных причин формирования той или иной ангиографической картины при ИМпСТ на ЭКГ у мужчин молодого возраста был направлен на изучение гормонального статуса и анонимного анкетирования в отношении эректильной дисфункции и депрессии. В ходе анализа ответов в опроснике Бека, установлена высокая частота встречаемости депрессии в обеих группах. Следует отметить, что в первой группе суммарная доля выраженной и тяжелой депрессии составила 51,7% (таблица 2). Эти данные совпадают с данными A.Elamragy et al., 2019 г., полагающего, что именно мужской пол, тревога и депрессия прямо связаны со степенью замедления кровотока в КА при Y-феномене.

Таблица 2 – Результаты анкетирования по опросникам Бека, МИЭФ-5 и AMS

Опросники. Распределение результатов	I группа (N=60)	II группа (N=39)	p 1-2
<b>МИЭФ:</b>			
Норма, абс. (%)	14 (23,3)	3 (7,7)	<b>0,03</b>
Легкая ЭД, абс. (%)	21 (35,0)	8 (20,5)	0,12
Умеренная ЭД, абс. (%)	17 (28,3)	9 (53,8)	0,06
Значительная ЭД, абс. (%)	8 (13,4)	7 (18)	0,1
<b>AMS</b>			
Невыраженные симптомы, абс. (%)	13 (21,7)	12 (30,8)	0,12
Слабовыраженные симптомы, абс. (%)	15 (25,0)	16 (41)	<b>0,02</b>
Средней выраженности симптомы, абс. (%)	20 (33,3)	8 (20,5)	<b>0,04</b>
Выраженные симптомы, абс. (%)	12 (20,0)	3 (7,7)	<b>0,02</b>
Симптомы депрессии (шкала Бека), абс. (%)	49 (81,7)	30 (76,7)	0,07
-отсутствуют, %	18,3	7,7	0,37
-субдепрессия, %	18,3	38,5	<b>0,03</b>
-умеренная депрессия, %	11,7	28,2	<b>0,04</b>
-выраженная депрессия, %	20,0	20,5	0,08
-тяжелая депрессия, %	31,7	5,1	<b>0,02</b>

**Примечание.** Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия ( $p < 0,05$ )

Психологическое состояние может быть в том числе обусловлено и остро возникшей соматической патологией, восприятием инфаркта миокарда и отношением к

нему. Но при прочих равных условиях в группе сравнения этот фактор риска имел меньшее значение: тяжелая депрессия выявлена только у 5,1% опрошенных, большинство относились к категории «субдепрессии» (38,5%). Доли мужчин с предполагаемым андрогенодефицитом, исходя из рекомендованной точки разделения по уровню тестостерона 12,1 нмоль/л, составили 63,3% и 69,2% в группах соответственно. Этот показатель оказался существенно выше, чем в среднем в популяции подростков и молодых мужчин (5-20%), при этом авторы цитируемого исследования констатируют тенденцию к снижению тестостерона у молодых в разрезе 1999-2000 и 2011-2016 гг. (Мокрышева Н.Г. и др., 2021 г., Lokeshwar S.D. et al., 2021 г.). Пациенты с ФЗКК значимо отличались более высоким уровнем свободного тестостерона и более низкой концентрацией кортизола в сыворотке крови ( $p=0,04$  и  $p=0,02$  соответственно) (таблица 3).

Полученные результаты позволяют определенно констатировать несоответствие между распространенностью и тяжестью симптомов эректильной дисфункции, отмеченной мужчинами при опросе, и уровнем половых гормонов в пределах референсных значений в обеих группах. Достоверно более низкий уровень свободного тестостерона у мужчин с атеротромбозом КА, вероятно, объясняется с позиции обратной связи его уровня с тяжестью и распространенностью поражения коронарного русла (Badran H.M. et al., 2019 г.). Значимо более высокий уровень кортизола в этой же группе, с одной стороны, также может указывать на тяжесть течения «классического» ИМ и связь с интенсивностью воспалительной реакции и проведенным ЧКВ. С другой стороны, уровень кортизола может быть предиктором неблагоприятного исхода у пациентов, перенесших острый коронарный синдром, что требует дальнейшего наблюдения за выбранной когортой (Pilz S. et al., 2021 г.).

Таблица 3 – Параметры гормонального обследования в группах

Показатели	I группа (N=60)	II группа (N=39)	P <sub>1-2</sub>
Уровень ССГ, нмоль/л (M±σ)	34,4±21,8	33,8±19,2	0,59
Уровень ЛГ, мМЕ/мл (M±σ)	6,07±4,1	4,7±1,8	0,46
Уровень пролактина, мМЕ/л (M±σ)	346,8±332,3	345,6±349,4	0,79
Уровень тестостерона, нмоль/л (M±σ)	13,7±13,3	11,6±9,9	0,67
Уровень свободного тестостерона, пг/мл Me [25;75]	14,35 [3,2; 36,9]	10,7 [3,3; 36,3]	<b>0,04</b>
Уровень кортизола, нмоль/л (M±σ)	524,7±286,2	669,1±396,8	<b>0,02</b>

**Примечание.** Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия ( $p < 0,05$ )

Оценка возможного влияния андрогенодефицита на основные клинико-лабораторные и инструментальные параметры позволила установить менее выраженную «лейкоцитарную активность» в первой группе и более значимое снижение СКФ в сравнении с пациентами с ФЗКК и нормальным уровнем тестостерона. Показатели липидограммы, Эхо-КГ и данные вопросников не различались в зависимости от уровня тестостерона. Вообще, лишь в одном исследовании более высокий уровень тестостерона ассоциировался с риском развития ХБП у мужчин за

счет канальцевого повреждения, большинство склоняется к позитивному влиянию этого гормона на функцию почек, хотя вопрос требует дополнительного изучения, в том числе, поскольку влияние эндогенного и экзогенного тестостерона на функцию почек отличается (Zhao J.V. et al., 2020 г.). Во второй группе пациенты с низким уровнем андрогенов имели значимо более низкий уровень ЛПВП ( $p=0,03$ ). Это подтверждает гипотезу о снижении эфлюкса холестерина с одновременным повышением его инфлюкса у гипогонадных мужчин, что и обуславливает повышение кардиоваскулярного риска (Adorni M.P. et al., 2019 г.).

Пациенты первой группы с андрогенодефицитом имеют отрицательную связь между количеством моноцитов и уровнем ЛПВП ( $R=-0,35$ ,  $p=0,03$ ), ТГИ и уровнем ЛПВП ( $R=-0,33$ ,  $p=0,047$ ), напротив, прямую корреляцию между ТГ и количеством лимфоцитов ( $R=0,36$ ,  $p=0,03$ ). Что касается влияния гормонального статуса, следует отметить обратную связь между уровнем тестостерона и количеством пораженных артерий ( $R=-0,41$ ,  $p=0,01$ ), а также с уровнем глюкозы ( $R=-0,42$ ,  $p=0,01$ ), кортизол напрямую коррелировал с количеством баллов по шкале Бека ( $R=0,40$ ,  $p=0,025$ ).

В ходе многофакторного регрессионного анализа в отношении развития ФЗКК у пациентов с андрогенодефицитом предикторной ценностью обладали количество баллов по шкале Бека ( $\beta=-0,26$ ,  $p=0,001$ ) и моноциты/ЛПВП ( $\beta=0,258$ ,  $p=0,001$ ). Среди пациентов без андрогенодефицита предикторная ценность установлена лишь для уровня кортизола ( $\beta=0,431$ ,  $F=2,86$ ,  $p=0,03$ ,  $R^2=0,58$ ) и количества баллов по шкале МИЭФ-5 ( $\beta=-0,41$ ,  $F=6,3$ ,  $p=0,02$ ,  $R^2=0,48$ ). Такие расчеты позволяют высказать предположение о депрессии в сочетании с латентным воспалением и снижением антиатерогенных липидов как о ведущих факторах риска развития ИМпСТ с ангиографическим феноменом замедленного коронарного кровотока у мужчин молодого возраста с низким уровнем тестостерона.

Следует отметить, что значимых межгрупповых отличий по течению госпитального этапа, включая «периинвазивные» осложнения, не установлено. Во второй группе процент стентирований оказался достоверно более высоким, что объяснимо с точки зрения поражения коронарного русла. Основные классы лекарственных препаратов, рекомендованных при выписке, были сопоставимы.

Анализируя годовой этап наблюдения, в первую очередь следует отметить высокую выживаемость пациентов из обеих групп, что, в целом, соотносится с мировыми данными, где однолетняя летальность в данной возрастной когорте составляет 2,4-3,2% (Christensen D.M. et al., 2023 г., Singh Bh. Et al., 2019г.). С позиций повторного ИМ менее благополучно выглядит вторая группа, однако благоприятные исходы к концу первого года наблюдения в первой группе не отменяют дальнейшего выполнения задач по предупреждению смерти и повторных событий. Похожие результаты в отношении возврата стенокардии в течение года после ИМ получены в работе Максимова Н.И. и соавт. (2021 г.). Суммарно через 12 месяцев значимые межгрупповые отличия представлены в таблице 4. Малое число корреляций выявлено в



первой группе у пациентов с андрогенодефицитом (моноциты и уровень общего белка,  $R=-0,52$ ,  $p=0,007$  и число нейтрофилов и уровень общего белка,  $R=-0,41$ ,  $p=0,04$ ). Во второй группе у пациентов с андрогенодефицитом заслуживает внимания обратная связь между количеством лейкоцитов в периферической крови и частотой достижения целевого АД ( $R=-0,54$ ,  $p=0,017$ ). Несколько значимых корреляций между изучаемыми параметрами были получены при выделении подгруппы перенесших повторный инфаркт миокарда (ЛПНП ↔ степень ЭД,  $R=0,58$ ,  $p=0,02$ ; глюкоза крови ↔ Кол-во баллов по шкале МИЭФ,  $R=0,64$ ,  $p=0,003$ ).

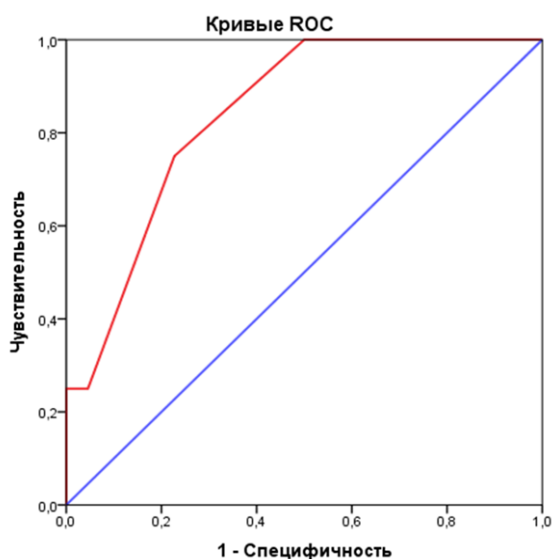
Таблица 4 – Значимые межгрупповые отличия через 12 месяцев

Показатели	I группа (N=57)	II группа (N=29)	$p_{1-2}$
Глюкоза, ммоль/л	6,0 [5,6; 6,4]	5,1 [4,8; 5,4]	<b>0,0000</b>
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	94,3 [80,5; 102]	100,5 [91; 112,5]	<b>0,049</b>
ОХС, ммоль/л	4,9 [4,2; 5,2]	5,5 [4,98; 6,7]	<b>0,002</b>
ЛПНП, ммоль/л	3,01 [2,2; 3,5]	3,94 [3,23; 4,65]	<b>0,00003</b>
ФВ, %	59 [56; 60]	50 [48,0; 54,5]	<b>0,000014</b>
Доля с увеличением ФВ за 12 месяцев, абс.(%)	22 (45,8 %)	10 (40 %)	
Доля со стабильной ФВ за 12 месяцев, абс.(%)	5 (10,4 %)	1 (4 %)	
Доля со снижением ФВ за 12 месяцев, абс.(%)	21 (43,8 %)	14 (56 %)	

Помимо анализа классических факторов риска в основу сравнения была положена гипотеза о возможных влияниях гормонального статуса на дальнейший однолетний прогноз. Учитывая необходимое для достижения статистической мощности результатов количество случаев, позволяющих строить модель прогнозирования, нами была предпринята попытка выявления предикторов повторного инфаркта миокарда среди всех пациентов, вошедших в исследование и не имевших критериев андрогенодефицита. Вторая модель строилась для всех обследованных с уровнем тестостерона менее 12,1 нмоль/л. Как следует из проведенного регрессионного анализа, уровень андрогенов в нашем исследовании существенно не повлиял на прогноз у мужчин с различными ангиографическими феноменами. Отчасти это можно объяснить мощным, «перекрывающим» влиянием таких параметров как ЛПНП и ФВ. И в том, и в другом случае в модели вошли показатели, характеризующие воспалительную активность клеток периферической крови, а также уровень ЛПНП (рисунок 1 и 2).

Исходя из полученных коэффициентов регрессии, риск развития повторного ИМ возрастает при снижении уровня кортизола и при увеличении значений НЛИ и количества пораженных артерий. При выбранном пороге отсечения модели процент правильной классификации прогнозирования повторного ИМ составил 86,7%. Значение площади под ROC-кривой –  $0,84 \pm 0,07$ , 95% ДИ: 0,69–0,94, чувствительность – 86,4 %, специфичность – 87,5 %. Интересно, что риск повторного ИМ у мужчин без андрогенодефицита связан обратной зависимостью с концентрацией кортизола. Аналогичные результаты приводит Nijm J. с соавт., 2009 г., убедительно демонстрируя снижение и сглаживание надпочечникового ответа у пациентов с ИБС, дисрегуляцию

гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, напрямую связанную с интенсивностью системного воспалительного ответа.



**Уравнение множественной регрессии:**

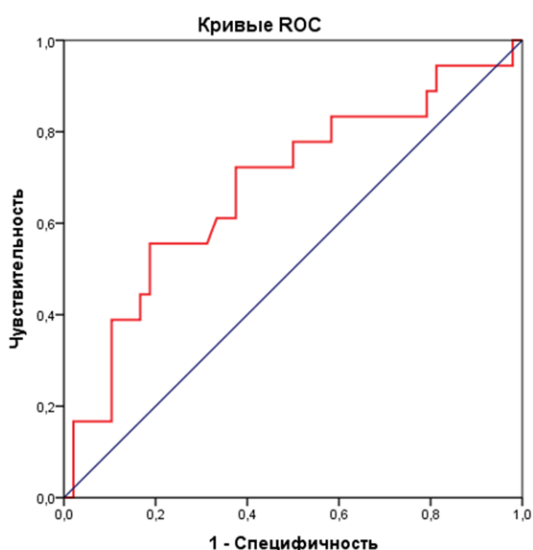
$$z = -1,01 - 5,05 \cdot X_1 + 2,7 \cdot X_2 + 1,2 \cdot X_3$$

где  $-1,01$  – константа,  $-5,05$ ,  $2,7$ ,  $1,2$  – весовые коэффициенты соответствующих показателей;  $X_1$  – кортизол (принимает значение равно 1 при значении кортизола более 434,5 и равно 0 при значении кортизола менее 434,5);  $X_2$  – НЛИ (имеет значение равно 1 при значении НЛИ более 2,8 и равно 0 при значении НЛИ менее 2,8);  $X_3$  – число пораженных КА

Предикторы прогноза	Коэффициент В	Статистика Вальда	p	ОШ (95% ДИ)
Кортизол более 434,5	-5,05	8,4	0,004	0,006 (0,63; 53,96)
Число пораженных КА	1,2	4,67	0,031	3,29 (1,11; 9,68)
НЛИ	2,7	3,94	0,047	15,01 (1,03; 218)
Константа	- 1,01	6,01	0,014	-

Рисунок 1 – ROC–кривая для модели лабораторно–инструментальных факторов прогнозирования повторного ИМ у пациентов с нормальным уровнем тестостерона,  $p=0,004$

Вторая модель – для пациентов со сниженным уровнем тестостерона – подчеркивает значимость для прогноза уровня ЛПНП и ФВ левого желудочка. Исходя из полученных коэффициентов регрессии, риск развития повторного ИМ возрастает при снижении значения фракции выброса и при увеличении значений НЛИ и холестерина ЛПНП. При выбранном пороге отсечения модели процент правильной классификации прогнозирования повторного ИМ составил 86,7%. Значение площади под ROC–кривой –  $0,68 \pm 0,078$ , 95% ДИ: 0,53–0,83, чувствительность – 67 %, специфичность – 38 %.



**Уравнение множественной регрессии:**

$$z = -0,981 + 5,8 \cdot X_1 + 0,072 \cdot X_2 - 0,114 \cdot X_3$$

где  $-0,981$  – константа,  $5,8$ ,  $0,072$ ,  $-0,114$  – весовые коэффициенты соответствующих показателей;  $X_1$  – НЛИ ( $X_1$  принимает значение равно 1 при значении НЛИ более 2,58 и равно 0 при значении кортизола менее 2,58);  $X_2$  – ХС ЛПНП,  $X_3$  – ФВ ЛЖ.

Предикторы прогноза	Коэффициент В	Статистика Вальда	p	ОШ (95% ДИ)
НЛИ	5,8	3,39	0,021	743 (0,03; 2,07)
ХС ЛПНП	0,072	0,069	0,049	1,40 (0,41; 4,76)
ФВ ЛЖ	-0,114	5,44	0,040	0,863 (0,74; 1,04)
Константа	- 0,981	12,59	0,000	-

Рисунок 2 – ROC–кривая для модели лабораторно–инструментальных факторов прогнозирования повторного ИМ у пациентов с андрогенодефицитом,  $p=0,001$

Как следует из проведенного исследования, ни в одной из групп нет достижения целевого уровня ЛПНП и удовлетворительного контроля через год (таблица 5), особенно низкой эта доля остается при классическом атеротромбозе (27,6%). Недостаточный ответ на назначение статинов в большей части может быть связан с низкой приверженностью терапии, хотя нельзя исключать и индивидуальные генетические особенности метаболизма холестерина и лекарственных препаратов в печени. Мы полагаем, что в нашем случае ведущей проблемой остается плохая приверженность, несмотря на то, что гиполипидемическая фармакотерапия является обязательным компонентом лечения ИМпСТ, начиная с ранних сроков и далее неопределенно долго. Более того, как убедительно было продемонстрировано в работе Салямовой Л.И. и соавт., 2022 г., достижение целевых значений ЛПНП сопряжено с максимально благоприятной динамикой мозгового натрийуретического пептида и структурно-функциональных характеристик артериальной системы в постинфарктном периоде за счет плейотропных вазопротективных эффектов высокодозных статинов. Учитывая остальные компоненты, вошедшие в модель прогнозирования, представляется, что дальнейшее совершенствование взаимодействия с пациентом по вопросу липидснижающей терапии становится стратегически важным.

Таблица 5 - Количество повторных событий и достижение целевых значений в группах через 12 месяцев наблюдения

Показатели	I группа (N=57)	II группа (N=29)	p <sub>1-2</sub>
Доля достигших целевого АД, абс. (%)	31 (54,4 %)	14 (48, 3 %)	0,65
Доля с целевым уровнем ЛПНП, абс.(%)	34 (59,6 %)	8 (27,6 %)	<b>0,01</b>
Средняя ЧСС в сутки, уд/мин	69,8 [66,5; 75,0]	71,4 [69,0; 74,0]	0,66
Доля достигших целевой ЧСС, абс.(%)	2 (3,5 %)	0 (0 %)	-
Количество умерших, абс.(%)	0 (0 %)	0 (0 %)	-
Количество повторных ИМ, абс.(%)	10 (17,5 %)	16 (55,2 %)	<b>0,01</b>
Реваскуляризация (КШ+стентирование), абс.(%)	2 (3,5 %)	9 (31,0 %)	<b>0,04</b>
Возврат стенокардии, абс.(%)	19 (33,3 %)	17 (58,6 %)	0,07
Эпизоды ишемии по ХМ-ЭКГ, абс.(%)	6 (10,5 %)	13 (44,8 %)	<b>0,02</b>

Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс оказался общим компонентом обеих моделей прогноза. Этот расчетный показатель ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией, острым и хроническим воспалением, причем нейтрофилы выступают в качестве продуцентов медиаторов, способствующих дегенерации сосудистой стенки, а лимфоциты играют антиатеросклеротическую роль путем координации иммунного ответа. НЛИ, являясь отражением активности воспаления и оксидативного стресса, считается общепризнанным предиктором кардиоваскулярных событий, инсульта, фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности, а также неблагоприятных

исходов у пациентов с острым коронарным синдромом. Кроме того, высокий НЛИ ассоциируется с риском инсулинорезистентности (Angkananard, T., 2019 г.). Последнее косвенно подтверждают и результаты нашего исследования, в котором через год в обеих группах наблюдения зарегистрированы новые случаи сахарного диабета (13 и 2 соответственно), хотя на этапе включения нарушения углеводного обмена отсутствовали. В этом же исследовании авторы констатируют отсутствие контроля артериальной гипертензии (АГ) как причину, через которую высокая активность нейтрофилов реализует свою негативную роль в возникновении неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Эти данные вполне соотносятся с результатами нашего наблюдения, где через год доля достигших целевого АД составляла только 54,4% и 48,3% в группах. Достижение целевого диапазона значений АД в этой связи представляется еще одним серьезным, потенциально модифицируемым фактором, с помощью которого можно влиять на прогноз.

Помимо полученных моделей прогноза, заслуживает внимания факт практически 100%-ного недостижения через год целевых значений ЧСС по данным мониторинга ЭКГ. Вопрос о роли ЧСС в развитии стенокардии, повторного ИМ, внезапной смерти по-прежнему остается дискуссионным, равно как и использование бета-блокаторов в реперфузионную эру (Дедов Д.В. и др., 2019 г.). Назначение бета-блокаторов и аспирина, с другой стороны, вошли в новую шкалу РЕКОРД-6 как факторы, увеличивающие риск смерти в первые 6 месяцев после ОКС и выписки из стационара. Причем по своей прогностической точности шкала РЕКОРД-6 не уступала шкале GRACE (Эрлих А.Д., 2020 г.). В нашем исследовании, учитывая динамику показателя ФВ, полагаем, что коррекция ЧСС, особенно во второй группе, необходима с позиции хронической сердечной недостаточности с нейрогуморальной активацией.

Таким образом, рутинное лабораторно-инструментальное обследование и анализ факторов риска не выявили существенных отличий между пациентами молодого возраста с различными ангиографическими фенотипами. В исследовании установлена высокая распространенность депрессии (76-81%) при ИМ, с преобладанием выраженной и тяжелой форм у молодых мужчин с ФЗКК. Выявлены отличия по уровню кортизола и свободного тестостерона в группах, не коррелирующие с субъективной выраженностью симптомов ЭД. Проведенное проспективное однолетнее наблюдение позволило установить предикторы повторного ИМ у мужчин молодого возраста с ФЗКК и атеротромботической окклюзией коронарной артерии с учетом андрогенной функции. Как при сохраненном, так и при сниженном уровне тестостерона предикторной ценностью обладают маркеры, характеризующие неблагоприятное сочетание атерогенной дислипидемии с активностью субклинического воспаления, что может приводить к повторной дестабилизации атеросклеротической бляшки. Результаты наших наблюдений убедительно демонстрируют необходимость совершенствования дальнейшей работы по достижению целевых значений АД и ЛПНП у пациентов, перенесших ИМпСТ.

## ВЫВОДЫ

1. По данным ретроспективного анализа трехлетнего периода наблюдений частота встречаемости феномена замедленного коронарного кровотока среди мужчин молодого возраста, госпитализированных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST по отношению к общему числу экстренных ангиографий, составила 3,7%. Эти пациенты отличались более высоким ИМТ, количеством эритроцитов и уровнем гемоглобина в крови; отягощенный семейный анамнез, курение, стаж ИБС и употребление алкоголя были более значимы для мужчин с классическим атеротромбозом.

2. Анализ данных стандартного лабораторно-инструментального обследования на госпитальном этапе не выявил отчетливых патогенетических особенностей, отличающих пациентов с ИМ с классическим атеротромбозом от пациентов с ФЗКК на ангиограмме. Представители обеих групп имеют неблагоприятный липидный профиль, прослеживается средней силы связь между параметрами тяжести повреждения миокарда и воспалительной реакцией клеток периферической крови, а также показателями систолической функции левого желудочка. Триглицерид-глюкозный индекс, маркер инсулинорезистентности, также сопоставим в группах.

3. У молодых мужчин с ИМпST и феноменом замедленного коронарного кровотока установлена высокая частота встречаемости депрессии (81,7%, с преобладанием выраженной и тяжелой форм – в 51,7%). В группе сравнения тяжелая депрессия выявлена только у 5,1% опрошенных, большинство относились к категории «субдепрессии» (38,5%). Вопросы, касающиеся выявления симптомов эректильной дисфункции и признаков, сопровождающих андрогенодефицит, также продемонстрировали значимые межгрупповые отличия (большее число баллов набирали пациенты I группы), однако установлена существенная разница между субъективным восприятием картины болезни и объективным гормональным фоном, что делает их малопригодными у таких кардиологических пациентов.

4. Доля пациентов с андрогенодефицитом составляет 63,3% и 69,2% в группах сравнения. Пациенты с ФЗКК в отличие от ИМ 1 типа характеризуются более высоким уровнем свободного тестостерона и более низкой концентрацией кортизола в сыворотке крови ( $p=0,04$  и  $p=0,02$  соответственно). При сочетании ФЗКК и андрогенодефицита выявляется более низкий уровень воспалительных тестов, НЛИ и СКФ в сравнении с пациентами с ФЗКК и нормальным уровнем тестостерона. В группе с ИМ 1 типа аналогичная когорта имеет значимо более низкий уровень ЛПВП и более высокий уровень ЛПНП, более низкую ФВ и повышение глюкозы крови. У мужчин с андрогенодефицитом установлена предикторная ценность количества баллов по шкале Бека ( $\beta=-0,26$ ,  $p=0,001$ ) и индекса моноциты/ЛПВП ( $\beta=0,258$ ,  $p=0,001$ ) для развития повреждения миокарда с замедлением коронарного кровотока.

5. В течение года после индексного события в группах сравнения умерших не было. Доли достигших целевого АД составили 54,4% и 48,3%, целевого уровня ЛПНП – 59,6% и 27,6%, целевой ЧСС – 3,5% и 0%. Количество повторных инфарктов миокарда за аналогичный период составило 17,5% и 55,2%, реваскуляризация состоялась у 3,5% и 31% пациентов. Предикторами повторного ИМ у мужчин с андрогенодефицитом обеих групп являются ФВ левого желудочка, НЛИ и уровень ЛПНП; у мужчин с нормальным уровнем андрогенов в обеих группах – уровень кортизола, НЛИ и количество пораженных артерий.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. На госпитальном этапе у мужчин молодого возраста с ИМпСТ независимо от ангиографической картины требуется оценка нейтрофильно-лимфоцитарного индекса, поскольку при его значении более 2,58 риск неблагоприятных повторных событий в течение первого года после ИМ возрастает.

2. Результаты настоящего исследования позволяют не рекомендовать к использованию опросники МИЭФ-5 и AMS для пациентов с ИМпСТ ввиду их субъективности и низкой информативности у этой когорты.

3. Мужчинам молодого возраста с ИМпСТ целесообразно определение свободного тестостерона в сыворотке крови для исключения андрогенодефицита. В случае его подтверждения пациента необходимо консультировать у эндокринолога, оценивать также уровень депрессии с помощью шкалы Бека и по результатам решать вопрос о привлечении психотерапевта в работу кардиоэндокринологической команды.

4. Врачам, терапевтам и кардиологам, следует вести более активный мониторинг пациентов молодого возраста, проходящих амбулаторное лечение в течение первого года после перенесенного инфаркта миокарда, для достижения целевых значений ЧСС, АД и ЛПНП, а также контролировать уровень гликемии.

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

#### ***Статьи в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК***

#### ***Министерства науки и высшего образования РФ***

1. **Ткаченко, В.В.** Феномен замедленного коронарного кровотока у мужчин молодого возраста с инфарктом миокарда: клинические характеристики и отдаленные результаты/ **В.В. Ткаченко**, К.В. Прохоров, Н.С. Карпунина // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний – 2020. – Том 8, № 28. – С. 40–46.

2. **Ткаченко, В.В.** Выраженность депрессии и андрогенного дефицита у мужчин молодого возраста с ИМпСТ на ЭКГ с учетом ангиографической картины / **В.В. Ткаченко**, О.В. Хлынова, Н.С. Карпунина // Вестник современной клинической медицины – 2022. – Т. 15. № 3.– С. 60–65.

3. Инфаркт миокарда у мужчин молодого возраста: маркеры неблагоприятного прогноза на постгоспитальном этапе с учетом андрогенной функции / **В.В. Ткаченко**, А.В. Туев, Н.С. Карпунина, Е.А.Шишкина // Терапия – 2023. – Т.9. № 4. – С. 22–29.

#### ***Публикации в других изданиях***

4. Y-феномен и другие варианты коронарного кровотока у пациентов, поступающих в ангиографический центр с острым коронарным синдромом / **В.В.**

**Ткаченко, Н.С.** Карпунина, С.А. Наумов, С.Г. Юдина, М.В. Казакова // Материалы Российского национального конгресса кардиологов.– Екатеринбург, 2019. – С. 571.

5. Некоторые результаты динамического наблюдения за мужчинами молодого возраста, перенесшими инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ / **В.В. Ткаченко, С.А. Наумов, Н.С. Карпунина, К.В. Прохоров** // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2020. – 25. Приложение 1. – С.226. doi: 10.15829/2311-1623-8-25.

6. **Ткаченко, В.В.** Показатели андрогенодефицита и эректильной дисфункции у мужчин молодого возраста с инфарктом миокарда и ангиографическим Y-феноменом / **В.В. Ткаченко, К.В. Прохоров, Н.С. Карпунина** // Материалы Евразийского конгресса внутренней медицины. – 2021. – С.26–27.

7. **Ткаченко, В.В.** Клинико-ангиографические параллели у мужчин молодого возраста с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ / **В.В. Ткаченко, К.В. Прохоров, Н.С. Карпунина** // Материалы Образовательного форума «Российские дни сердца» – 2021. – С. 200.

8. **Ткаченко, В.В.** Биохимические тесты и гормональный профиль у мужчин молодого возраста с инфарктом миокарда и феноменом замедленного коронарного кровотока / **В.В. Ткаченко, Н.С. Карпунина** // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. – 2022. – С. 343.

9. **Ткаченко, В.В.** Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс и липидный профиль у пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий / **В.В. Ткаченко, Н.С. Карпунина** // Кардиологический вестник. Приложение. – 2022. – Т. 17. № 2-2. – С. 68–69.

10. **Ткаченко, В.В.** Мужчины молодого возраста с инфарктом миокарда и феноменом замедленного коронарного кровотока: год после индексного события / **В.В. Ткаченко, Н.С. Карпунина** // Терапия. – 2022. – №S1. – С.88–89.

11. **Ткаченко, В.В.** Предикторы повторного инфаркта миокарда у мужчин молодого возраста со сниженным уровнем тестостерона / **В.В. Ткаченко, Н.С. Карпунина** // Сборник тезисов XI Евразийского конгресса кардиологов. – 2023. – С.67–68.

#### *Принятые сокращения*

**ГБ** – гипертоническая болезнь; **ИБС** – ишемическая болезнь сердца; **ИМ** – инфаркт миокарда; **ИМТ** – индекс массы тела; **ИМпST** – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ; **КА** – коронарная артерия; **КАГ** – коронароангиография; **КДО** – конечный диастолический объем; **КСО** – конечный систолический объем; **ЛГ** – лютеинизирующий гормон; **ЛЖ** – левый желудочек; **ЛПВП** – липопротеиды высокой плотности; **ЛПНП** – липопротеиды низкой плотности; **МЖП** – межжелудочковая перегородка; **МИЭФ** – международный индекс эректильной функции; **НЛИ** – нейтрофильно-лимфоцитарный индекс; **ОАК** – общий анализ крови; **ОКС** – острый коронарный синдром; **ПКА** – правая коронарная артерия; **РСЦ** – региональный сосудистый центр; **СКФ** – скорость клубочковой фильтрации; **ССГ** – секс-стероидсвязывающий глобулин; **ССЗ** – сердечно-сосудистые заболевания; **ТГ** – триглицериды; **ТГИ** – триглицерид-глюкозный индекс; **ФЗКК** – феномен замедленного коронарного кровотока; **ФВ** – фракция выброса; **ФР** – фактор риска; **ХОБЛ** – хроническая обструктивная болезнь легких; **ЧКВ** – чрескожное коронарное вмешательство; **ЧСС** – частота сердечных сокращений; **ЭД** – эректильная дисфункция; **ЭКГ** – электрокардиография; **ЭхоКГ** – эхокардиография; **ЯБ** – язвенная болезнь; **AMS** – Ageing Males' Symptom; **ТИМТ** – thrombolysis in myocardial infarction.