

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*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

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

доцент

Карпунина Наталья Сергеевна

Пермь – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Современные представления об этиопатогенезе и ангиографических вариантах инфаркта миокарда	14
1.2. Инфаркт миокарда у мужчин молодого возраста: частота встречаемости, этиология, ангиографические феномены	19
1.3. Значимость депрессии и андрогенодефицита в развитии инфаркта миокарда у мужчин молодого возраста	26
1.4. Возможности прогнозирования неблагоприятных исходов инфаркта миокарда 1 и 2 типов у больных молодого возраста в течение первого года	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	38
2.1. Объем наблюдений, дизайн исследования	38
2.2. Клиническая характеристика пациентов в группах	41
2.3. Методы исследования	43
2.3.1. Ретроспективный анализ	43
2.3.2. Лабораторные методы	43
2.3.3. Инструментальные методы	45
2.3.4. Анкетирование	50
2.3.5. Статистические методы	51
ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ И АНГИОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С ФЕНОМЕНОМ ЗАМЕДЛЕННОГО КОРОНАРНОГО КРОВотоКА	54
3.1. Ретроспективный анализ	54
3.2. Показатели гемограммы, липидного обмена, основных биохимических показателей, а также ангиографические	

характеристики и данные ультразвукового исследования сердца пациентов в группах сравнения	57
3.3. Корреляционный анализ полученных данных	65
ГЛАВА 4. ВЫРАЖЕННОСТЬ ДЕПРЕССИИ И АНДРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА У МУЖЧИН МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ИМпST НА ЭКГ С УЧЕТОМ АНГИОГРАФИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ	69
4.1. Результаты гормонального обследования пациентов в группах и данных, полученных в ходе анкетирования.	69
4.2. Сравнительная характеристика пациентов в группах в зависимости от наличия или отсутствия признаков андрогенодефицита	72
4.3. Корреляционный и регрессионный анализ полученных данных	79
ГЛАВА 5. ПОСТГОСПИТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ (12 МЕСЯЦЕВ) МУЖЧИН МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ИМпST НА ЭКГ С УЧЕТОМ АНГИОГРАФИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ, ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА	85
5.1. Сравнительная клиническая и лабораторно-инструментальная характеристика пациентов в группах через 12 месяцев после индексного события	85
5.2. Корреляционный анализ полученных данных	93
5.3. Многофакторное прогнозирование для оценки вероятности неблагоприятных событий	95
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	102
ВЫВОДЫ	114
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	116
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	117
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	118

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АД	– артериальное давление
БСК	– болезни системы кровообращения
ГБ	– гипертоническая болезнь
ЗСЛЖ	– задняя стенка левого желудочка
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМ	– инфаркт миокарда
ИМБОКА	– инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий
ИМТ	– индекс массы тела
ИМбпST	– инфаркт миокарда без подъема сегмента ST на ЭКГ
ИМпST	– инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ
КА	– коронарная артерия
КАГ	– коронароангиография
КДО	– конечный диастолический объем
КДР	– конечный диастолический размер
КСО	– конечный систолический объем
КСР	– конечный систолический размер
ЛГ	– лютеинизирующий гормон
ЛЖ	– левый желудочек
ЛКА	– левая коронарная артерия
ЛП	– левое предсердие
ЛПВП	– липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	– липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	– липопротеиды очень низкой плотности
МЖП	– межжелудочковая перегородка
МИЭФ	– международный индекс эректильной функции
НЛИ	– нейтрофильно-лимфоцитарный индекс
НРС	– нарушение ритма сердца
ОА	– огибающая артерия

ОАК	– общий анализ крови
ОКС	– острый коронарный синдром
ПМЖА	– передняя межжелудочковая артерия
ПСЛЖ	– передняя стенка левого желудочка
ПКА	– правая коронарная артерия
РСЦ	– региональный сосудистый центр
СД	– сахарный диабет
СИОЗС	– селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
ССГ	– секс-стероидсвязывающий глобулин
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	– триглицериды
ТГИ	– триглицерид-глюкозный индекс
ТЛИ	– тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс
ФЗКК	– феномен замедленного коронарного кровотока
ФВ	– фракция выброса
ФП	– фибрилляция предсердий
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
ХС	– холестерин
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ	– чрескожное коронарное вмешательство
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭД	– эректильная дисфункция
ЭКГ	– электрокардиография
ЭхоКГ	– эхокардиография
ЯБ	– язвенная болезнь
AMS	– Aging Male's Symptom
MINOCA	– Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries
TIMI	– Thrombolysis In Myocardial Infarction

## ВВЕДЕНИЕ

### **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 общей 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 эпикардальных коронарных артерии сердца, атерогенетическая теория является общепризнанной во всем мире [24]. 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 [17, 94]. 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. Причем именно курение в этом случае ассоциируется с развитием ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ. [77]. Кроме того, в отличие от пожилых, лица молодого возраста с ИМ характеризуются малоподвижным образом жизни, ожирением и гиперхолестеринемией, депрессией, злоупотреблением алкоголя, а тромбированные атеросклеротические бляшки обычно оказываются небольшими, эксцентричными, с признаками латентного воспаления. [114, 135, 165]. 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 [38].

Крупномасштабное исследование SWEDHEART, включавшее 73 496 больных с острой ишемией миокарда, показало, что интактные или малоизмененные венечные сосуды встречаются у 9,6% больных [124]. В Российской Федерации частота ИМ без обструкции коронарных артерий (ИМБОКА) колеблется от 4,1% до 14,5% [4, 9, 16, 43, 65]. ИМБОКА насчитывает несколько фенотипов с учетом патофизиологических механизмов, каждый со своим прогнозом и подходами к ведению [77, 138].

Одна из форм ИМБОКА с малоизмененными или неизмененными 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 [99].

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 [66]. Российские исследования также свидетельствуют о необходимости совершенствования

междисциплинарного содействия и повышения компетентности кардиологов [13].

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 [92, 40]. 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 неблагоприятных 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 ИМпST 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 классических 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 ИМпST 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 ИМпST.

### **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 ИМпST 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 ИМпST, 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.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Современные представления об этиопатогенезе и ангиографических вариантах инфаркта миокарда.

Терминологически ИМ до настоящего времени отражает гибель кардиомиоцитов вследствие ишемии, возникающей в результате несоответствия между кровоснабжением и потребностью миокарда. Однако современное определение ИМ дается с позиций большого количества различных характеристик, в том числе, патологоанатомических, биохимических, электрокардиографических, визуализирующих, клинических, эпидемиологических и государственных [24].

С патофизиологической точки зрения причиной инфаркта до последнего времени считалось фактически одно явление — тромбоз коронарного сосуда вследствие повреждения атеросклеротической бляшки и резкого снижения коронарного кровотока в бассейне скомпрометированной коронарной артерии (КА).

Клиническое определение ИМ предполагает наличие острого повреждения миокарда, о чем свидетельствует динамика сердечных биомаркеров, в сочетании с доказательствами его острой ишемии [21, 59].

В качестве ведущих ФР инфаркта миокарда принято считать те же, что и при атеросклерозе, учитывая, что атеротромбоз является морфологической основой в подавляющем большинстве случаев ИМ. Разные авторы называют более 300 ФР ССЗ, включая как классические, причинно-связанные с заболеванием, так и новые [24]. Все они подразделяются на модифицируемые и немодифицируемые. К последним относятся: возраст, пол, раса, генотип, уровень липопротеина (а), факторы свертываемости, семейная дислипидемия. Наибольший интерес с позиции возможности практического воздействия представляют модифицируемые ФР: дислипидемия, гипертензия, диабет, гиперинсулинемия, ожирение, а также ФР, связанные с образом жизни и окружающей средой (курение, алкоголь, нарушение питания, гиподинамия,

социальный стресс, депрессия, низкий социальный и образовательный уровень, экологические нарушения).

Кроме того, в последние годы активно обсуждается роль гомоцистеина, гиперурикемии и подагры, С-реактивного белка, оксидативного стресса, ревматоидного артрита и других хронических аутовоспалительных заболеваний, тромбогенных факторов (фибриноген, фактор VII, тканевый активатор плазминогена и др.) в возникновении и негативном исходе при ИБС и ИМ. Однако имеющиеся данные не всегда однозначны, а иногда и противоречивы, что не позволяет пока безоговорочно присоединить их к классическим ФР и внести в клинические рекомендации для корректировки [24].

Впервые общепринятое определение ИМ появилось по инициативе ВОЗ в 1950-70-х годах. Оно было основано на электрокардиографических (ЭКГ) признаках и предназначено для эпидемиологических исследований. Это описание с минимальными изменениями используется до сих пор [59]. С появлением более чувствительных кардиальных биомаркеров Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology) совместно с Американской коллегией кардиологов (American College of Cardiology) пересмотрели определение ИМ с использованием биохимических и клинических критериев. Этот принцип был в дальнейшем усовершенствован рабочей группой, разрабатывавшей согласительный документ, что привело к появлению в 2007 г. универсального определения ИМ с новой классификационной системой с пятью категориями. Ныне действующая версия – Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда – предлагает клинический подход к определению ИМ, поскольку учитывает и характеристики пациентов, перенесших ЧКВ, либо кардиохирургическое вмешательство, и устанавливает дифференциальные критерии ишемического и неишемического повреждения [59].

**ИМ 1-го типа** диагностируется при выявлении подъема и/или снижения уровней сТн выше 99-го перцентиля верхнего референсного предела (ВРП) в

сочетании хотя бы с одним из следующих признаков: а) симптомы острой ишемии миокарда; б) новые изменения на ЭКГ, характерные для ишемии; в) появление патологических зубцов Q; г) выявление с помощью визуализирующих методов новой зоны нежизнеспособного миокарда или новой зоны нарушения сократимости, характерных для ишемии; д) выявление тромба в коронарной артерии во время ангиографии (включая внутрисосудистое ультразвуковое исследование), или аутопсии.

**ИМ 2-го типа** устанавливается в случае выявления повышения и/или снижения уровней сТн выше 99-го перцентиля ВРП в сочетании с признаками нарушения равновесия между потребностью и доставкой кислорода миокарду, не связанными с коронарным атеротромбозом с наличием хотя бы одного из следующих критериев: 1) симптомы острой ишемии миокарда; 2) новые изменения на ЭКГ, характерные для ишемии; 3) развитие патологических зубцов Q; 4) выявление с помощью визуализирующих методов новой зоны нежизнеспособного миокарда или новой зоны нарушения сократимости, характерных для ишемии.

Группа пациентов с ИМ второго типа отличается разнородностью как по потребности в обследовании и лечении, так и по прогнозу [43, 53, 97, 128, 144, 158]. Их выделение в отдельную категорию, по-видимому, обусловлено необходимостью обеспечить однородность группы пациентов с ИМ первого типа для эффективного и безопасного применения научно обоснованных стандартов лечения. В клинической практике в условиях ограниченного доступа к высокотехнологичным методам обследования такой диагноз устанавливают скорее методом исключения.

**ИМ 3-го типа** диагностируется в случае наступления сердечной смерти на фоне явных симптомов ишемии миокарда, сопровождающихся появлением предположительных новых ишемических изменений на ЭКГ или фибрилляцией желудочков, но умерших до забора крови на биомаркеры или до момента повышения биомаркеров, или при выявлении ИМ на аутопсии.

**ИМ 4-го типа** предполагает наличие трех ситуаций, ассоциированных с вмешательством на коронарных артериях: 4а – ИМ в первые 48 часов после ЧКВ с условием, что абсолютное значение уровня сТн после процедуры должно превышать 99-й перцентиль ВРП как минимум в пять раз; 4б – относится к категории инфаркта, связанного с ЧКВ и возникающего из-за тромбоза стента; 4с – представляет собой локальный или диффузный рестеноз или комплексное поражение после ЧКВ, сопровождающееся повышением и/или снижением уровня сТн выше 99-го перцентиля ВРП и критериями, используемыми для диагностики ИМ 1-го типа.

**ИМ типа 5** связан с операцией коронарного шунтирования и развивается в первые 48 часов после хирургического вмешательства, диагностируется при повышении концентрации тропонинов >10 раз выше 99-го перцентиля ВРП у пациентов с исходно нормальными уровнями тропонинов в сочетании с электрокардиографическими, ангиографическими либо иными визуализирующимися критериями, используемыми для диагностики ИМ 1 типа.

Одними из главных в эволюции понимания патофизиологии ИМ были исследования, основанные на данных ангиографии, проведенные DeWood и другими. Согласно результатам DeWood, не менее 10% пациентов с инфарктом миокарда не имели обструктивного поражения КА при ангиографии [29, 56]. Для таких ситуаций (нетяжелый атероматоз коронарных артерий (стеноз от 30 до 50 %), либо отсутствие стенозов более 30 %) предложен термин “ИМ с необструктивным поражением коронарных артерий” (ИМБОКА — инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий (myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries, MINOCA) [91]. Одно из первых описаний ИМ с нормальными КА принадлежит V. Legrand с соавт., и было сделано в 1982 г. [65]. В последующем количество научных описаний и публикаций по данной теме стало накапливаться, однако многие вопросы остаются до конца неизученными и дискуссионными, особенно, по разделу лечения MINOCA, а клинические рекомендации до сих пор отсутствуют [24,

65]. ИМБОКА представляет собой гетерогенную патологию, распространенность которой варьирует от 1 до 29,6% от всех случаев ИМ по данным различных российских и международных регистров, в том числе в РФ – от 4,1% до 14% [23, 29, 43, 56, 63, 67, 130, 153]. Распространенность выше среди молодых женщин, чаще темнокожих, а также среди пациентов с ИМбпST по сравнению с больными ИМпST; количество факторов риска, как правило, меньше [157]. Есть мнение, что гормональные колебания (время наступления менархе и менопаузы), эндотелиальная дисфункция и воспаление могут вносить вклад в развитие MINOCA [39, 157].

Нарушение коронарного кровотока в рассматриваемой ситуации может быть обусловлено тремя причинами: вазоспазмом эпикардальных отделов коронарных артерий или нарушением микроциркуляции (в том числе с феноменом замедления кровотока), формированием тромба в зоне гемодинамически незначительных стенозов вследствие тромбофилии или коронарного эмболизма, наконец, разрывом эксцентричных бляшек с неполной окклюзией и дистальной эмболизацией, незаметных на коронароангиографии (это особенность атеросклеротического поражения коронарных сосудов с небольшим диаметром). В качестве более редких коронарных механизмов выделяют также спонтанные диссекции коронарных артерий, окклюзии коронарных артерий вследствие расслаивающейся аневризмы аорты с вовлечением коронарного синуса и «миокардиальные мостики» [53, 56, 62, 63, 151, 157]. Отдельного пристального изучения заслуживает инфекция COVID-19 как комплексная причина развития ИМБОКА [152]. Следует отметить, что согласно 4-му Универсальному определению ИМ структурные изменения миокарда и внесердечная патология, вызывающая повышение уровня тропонина (например, миокардит, кардиомиопатия такоцубо или тромбоэмболия легочной артерии), рассматриваются отдельно от ИМБОКА и обозначаются как «повышение тропонина без обструкции КА» [55].

Выбор тактики лечения в этой гетерогенной по патогенезу группе сопряжен с определенными сложностями, и в большинстве случаев вопрос будет решаться индивидуально с некоторой долей субъективности. Это связано с тем, что подтвердить факт микрососудистого тромбоза, транзиторного вазоспазма и транзиторного тромбоза не всегда возможно даже с применением инвазивной коронароангиографии. Стандартный протокол может не предусматривать проведения пробы с ацетилхолином, а надежная верификация микрососудистого поражения требует использования высокотехнологичных методов инструментального обследования (внутрисосудистое ультразвуковое исследование, позитронно-эмиссионная томография или эхокардиография с контрастом для оценки кровотока в артериях с небольшим диаметром), доступных преимущественно при проведении научных исследований [53]. Мультиформальная визуализация с выработкой универсальных подходов и критериев – задача, постулируемая основными согласительными документами на ближайшую перспективу [53, 110, 152]. На данном же этапе к ИМБОКА следует относиться как к рабочему диагнозу, а точнее, – синдрому, который диктует врачу после выполнения коронарной ангиографии необходимость проведения максимально возможного дополнительного обследования для выяснения причины заболевания и оптимизации лечебной тактики. В помощь практикующим кардиологам Каретниковой В.Н. и соавт. предложена модель догоспитальной клинической оценки риска развития ИМБОКА с опорой на клиничко-анамнестические данные, предшествовавшие ангинозному приступу, которая является инструментом постановки предварительного диагноза, и позволяет на этапе приемного отделения сформировать разные потоки пациентов для окончательной верификации диагноза [26].

## **1.2. Инфаркт миокарда у мужчин молодого возраста: частота встречаемости, этиология, ангиографические феномены.**

Инфаркт миокарда встречается преимущественно в популяции лиц среднего и пожилого возраста, однако в последние годы заболевание все чаще

развивается у лиц моложе 45 лет, что, по-видимому, связано с современными изменениями образа жизни. В группе повышенного риска раннего развития ИМ находятся прежде всего молодые мужчины, курильщики, лица с наследственной предрасположенностью к раннему развитию сердечно-сосудистой патологии и имеющие проблемы с трудоустройством. В молодом возрасте наиболее типично развитие острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме, возникшего у пациентов без предшествующего анамнеза стенокардии. Разрыв покрышки атеромы как причина коронарного тромбоза встречается у молодых лиц чаще, чем эрозия. Эрозия покрышки более характерна для бляшек с небольшим липидным ядром и толстой покрышкой, чаще встречается у женщин и лиц пожилого возраста. Неатерогенные причины развития ИМ также могут наблюдаться в молодом возрасте. Для прогноза заболевания важна оценка риска развития осложнений, в частности сердечной недостаточности [27]. Установлено, что у лиц молодого возраста риск ее развития наименьший. По данным регистра РЕКВАЗА у больных с ранним развитием ССЗ по сравнению с пациентами более старшего возраста, больше доля мужчин, меньше доля случаев АГ, меньше доля случаев ИБС, ХСН, ФП, ИМ и ОНМК, а также СД, болезней органов дыхания и пищеварения, хронических болезней почек, однако чаще диагностировались анемия и ожирение. Пациенты с ранним развитием ССЗ характеризовались более высокой, хотя и недостаточной, долей осуществления должных назначений медикаментозной терапии, а также меньшими смертностью, частотой нефатального ОНМК и госпитализаций по поводу ССЗ по данным 6-летнего наблюдения [3]. Аналогичные результаты приводят в своей работе и Максимов Н.И. с соавторами: у большинства пациентов молодого возраста, перенесших острый инфаркт миокарда, наиболее распространенными ФР являлись артериальная гипертензия, курение, избыточная масса тела, а основным вариантом течения ИМ у людей моложе 45 лет являлся ангинозный. При установленном преимущественно классическом варианте течения болезни выявлен большой временной интервал обращения в

специализированный стационар, что связано с недостаточной настороженностью самих пациентов на раннее развитие патологии [32].

Распространенность инфаркта миокарда без обструктивного атеросклероза коронарных артерий колеблется в широком диапазоне: по данным крупных регистров и метаанализа 28 исследований, частота составляет от 1% до 25% [43, 126]. Согласно данным VIRGO, ИМБОКА выявлен у 11,1% пациентов с ОИМ в возрасте до 55 лет [134]. По данным Норвежского Регистра пациентов с ИМ, при отдельном рассмотрении категории пациентов моложе 45 лет, частота встречаемости ИМ составляла 2,1 на 100 000 человеко-лет в категории 20-29 лет, 16,9 среди лиц в возрасте 30-39 лет и 97,6 в возрасте 40-49 лет; на долю мужчин приходился 81%, среди ФР чаще встречалось курение, ожирение, отягощенный семейный анамнез и высокий уровень ЛПНП. Что касается ангиографической картины, чаще в этом возрасте регистрировали ИМ без обструкции КА [104]. В Российской Федерации частота ИМБОКА колеблется от 4,1% до 14,5%. [4, 43].

Несмотря на тот факт, что ИМ у молодых все еще остается довольно редким событием, в последние годы отмечается неуклонное увеличение частоты его встречаемости. В группе повышенного риска раннего развития ОИМ находятся прежде всего молодые мужчины, курильщики, лица с наследственной предрасположенностью к раннему развитию сердечно-сосудистой патологии. При своевременном оказании медицинской помощи в полном объеме прогноз у пациентов с ОКС молодого возраста значительно лучше, чем у больных старшего возраста. У последних, как правило, выше тяжесть острой сердечной недостаточности и мультифокального атеросклероза, определяется высокий индекс коморбидности и почечная дисфункция, что увеличивает риск геморрагических осложнений реперфузии, со стороны врача наблюдается «эйджизм» – переоценка последствий введения контраста, сомнения в благоприятном исходе открытой реваскуляризации миокарда. Лучшее понимание причин и механизмов развития ОКС у пациентов молодого возраста является серьезной медицинской и социальной

задачей. Возможность прогнозировать риск развития ССЗ у лиц молодого возраста на основе традиционных факторов риска (ФР), половина из которых являются модифицируемыми, открывает новые перспективы в формировании стратегического подхода к ведению молодых людей с высоким риском [42].

По-видимому, большой вклад в эту тенденцию вносят изменения образа жизни молодых людей во многих странах, включающие гиподинамию, увеличение потребления легкоусвояемых углеводов, трансгенных жиров, что сопровождается развитием дислипидемии, ожирения, сахарного диабета. Кроме того, молодые люди часто берут дополнительную и сверхурочную работу, у них высокий общий темп жизни, они подвержены хроническим стрессам, что в ряде случаев приводит к курению, употреблению алкоголя, энергетических напитков и перееданию.

Разрыв бляшки в коронарной артерии обычно происходит в самом слабом месте (плечевой участок), где покрышка наиболее тонкая и больше всего инфильтрирована воспалительными клетками [27]. Разрыв бляшки чаще наблюдается у мужчин (примерно в 80 % случаев ОКС), чем у женщин (60 %). Степень стенозирования атеромой просвета коронарной артерии при этом будет одним из факторов, определяющих механизм повреждения атеросклеротических бляшек у пациентов с ОКС любого возраста.

Коронарная ангиография (КАГ, коронарография) – это инвазивное диагностическое исследование, выполняемое в условиях рентгеноперационной путем введения контрастного вещества в устья коронарных артерий под рентгенологическим контролем, традиционно используется в диагностике ИБС и при стратификации риска осложнений, для выявления стенозов в коронарных артериях, их локализации, протяженности и выраженности, а также, в ряде случаев – для обнаружения участков нестабильности атеросклеротических бляшек. Определение ангиографического порога 50% для обструктивного заболевания несколько произвольно, но одновременно прагматично. Ангиографическая тяжесть поражения не является статичной и может варьироваться между

ангиограммами в результате изменений вазомоторного тонуса или растворения коронарных тромбов [149]. В соответствии с этим прагматичным ангиографическим подходом для пациентов с MINOCA может применяться разделение на пациентов с ангиографически нормальными коронарными артериями (т.е., отсутствие коронарной патологии) и коронарными артериями с минимальными нарушениями просвета (стеноз <30%), а также пациенты с ангиографически легким или умеренным коронарным атеросклерозом ( $\geq 30\%$ , но <50%) [91].

После внедрения в практику чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) обнаружены случаи развития ИМ у больных с интактными, или малоизмененными, коронарными артериями (КА), и в 1982 году появилось одно из первых описаний данного феномена. В настоящее время, по данным отечественной и зарубежной литературы, распространенность ИМ без обструкции КА именно в категории мужчин молодого возраста варьирует от 1% до 25% [72, 126].

Одним из вариантов ИМ 2 типа является повреждение миокарда в результате феномена замедления коронарного кровотока (ФЗКК), по-другому, коронарный синдром Y (Coronary Syndrome Y), под которым понимают замедление пассажа контрастного вещества до дистальных отделов эпикардальных артерий при отсутствии их значимого стенозирования. Феномен замедления коронарного кровотока был идентифицирован как клиническое явление Тамбе в 1972 году. Сообщается, что частота ФЗКК составляет 1-7% от всех коронарных ангиограмм [93].

Точный патогенез феномена замедления коронарного кровотока неизвестен, однако вероятно причинами могут являться эндотелиальная дисфункция венечных артерий, морфологические нарушения в микроциркуляторном русле, неадекватно повышенная резистентность коронарных артерий в покое [96]. Несколько исследований показали, что ФЗКК может быть одной из форм атеросклероза [120]. Гистологические находки при ФЗКК включают гипертрофию мышечных волокон,

фибромускулярную гиперплазию артериол, отек и дегенерацию эндотелиальных клеток с сужением просвета капилляров. Кроме того, описаны аномалии в содержании гликогена и работы митохондрий кардиомиоцитов [93]. Группой ученых из Медицинского колледжа в Нью-Дели (Индия) проведено исследование с целью определения взаимосвязи между традиционными факторами риска ИБС и феноменом замедления коронарного кровотока, в ходе которого была выявлена корреляционная зависимость между индексом массы тела (ИМТ) и ФЗКК [120]. В то же время имеются данные, что количество моноцитов, уровни гемоглобина, креатинина и гомоцистеина являются независимыми предикторами ФЗКК [101, 122]. Большая роль отводится нарушениям гемореологии за счет активации тромбоцитов, увеличения их объема, повышения уровня плазменного Р-селектина, а также за счет усиления агрегации эритроцитов и нарастания вязкости [93]. Имеются данные, свидетельствующие об ассоциации ФЗКК с высоким уровнем гемоглобина, артериальной гипертензией, низким уровнем ЛПВП, курением [137, 139]. Объем эпикардального жира также выше у пациентов с ФЗКК, чем у пациентов с классическим атеротромбозом, хотя, по мнению авторов, на долгосрочный прогноз этот факт влияния не оказывает [160]. К числу эхокардиографических находок можно также отнести умеренную диастолическую дисфункцию и низкий глобальный стрейн левого желудочка [117].

Наиболее частой жалобой пациентов с ФЗКК является выраженная боль ангинозного характера, также регистрируются типичные ишемические изменения на ЭКГ в момент приступа, характерно формирование блокады левой ножки пучка Гиса. Значительная часть из этих больных поступает в экстренное кардиологическое отделение с признаками острого коронарного синдрома и может иметь повышение уровня кардиоспецифического тропонина, аномальную дисперсию интервала QT и желудочковые аритмии [101, 141]. Такие пациенты, как правило, являются молодыми курильщиками мужского пола [61]. Подобный феномен описан и при кардиомиопатии

Такоцубо, причем с ФЗКК ассоциировалось большее количество госпитальных осложнений и худший отдаленный прогноз [118].

Ангиографически ФЗКК может быть поставлен на основе универсальной шкалы оценки коронарного кровотока TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) или количества кадров TIMI. При установлении факта ФЗКК часто используется класс TIMI-2 (то есть требуется  $\geq 3$  сокращений сердца для полного окрашивания сосуда контрастным препаратом), что соответствует количеству кадров TIMI  $> 27$  кадров [93].

Имеются данные о том, что интракоронарное введение антагонистов кальция способно купировать ангинозные боли и значительно улучшать кровоток у таких пациентов по данным ангиографии [70, 100].

Таким образом, опубликованные данные о детальной ангиографической характеристике коронарных поражений у молодых пациентов, включая редкие ангиографические феномены, немногочисленны, в большинстве опираются на когортные и наблюдательные исследования. Что касается российской популяции, проблема феномена замедленного коронарного кровотока представляется малоизученной и с клинической точки зрения, и с позиции оценки отдаленных результатов проводимого лечения, что обуславливает необходимость проведения дополнительных исследований в этом направлении.

### **1.3. Значимость депрессии и андрогенодефицита в развитии инфаркта миокарда у мужчин молодого возраста.**

Научный поиск последних десятилетий убедительно свидетельствует о патогенности зачастую нераспознанных психосоциальных факторов. Понятие “психосоциальные факторы” включает широкий спектр психических и поведенческих расстройств, социальных факторов и психологических особенностей личности, повышающих риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и осложнений, ухудшающих прогноз и выживаемость пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС),

вместе с тем затрудняющих клинику, диагностику, лечение, профилактику ССЗ и коморбидных состояний [13, 48, 57].

Впервые ПСФ были выделены в Европейских рекомендациях по профилактике ССЗ в 2012 г, где было определено их влияние на сердечно-сосудистый риск и прогноз [1]. В Европейских рекомендациях пересмотра 2021 г. было показано, что как факторы хронического социального стресса (стресс на работе и в семейной жизни), так и негативные психоэмоциональные состояния (враждебность, депрессия, тревога и другие психические расстройства) вносят вклад в развитие ИБС и худший прогноз заболевания, тогда как отсутствие этих состояний ассоциировано с более низким риском ИБС и лучшим прогнозом [66]. Стресс создается повторяющимся опытом неудовлетворяющей зависимости между усилиями, затрачиваемыми на работе, например темпом работы, рабочей нагрузкой, временем, проведенным на работе, и полученным вознаграждением, материальным и нематериальным [30]. Связь между неблагоприятной психосоциальной рабочей средой и ишемической болезнью сердца была продемонстрирована в когорте из 90164 человек, (мужчины и женщины) без ИБС на момент начала исследования. В течение среднего периода наблюдения 9,8 года было зарегистрировано 1 078 коронарных событий и установлено, что у индивидуума, имеющего дисбаланс между усилием и вознаграждением, в 1,16 раза повышается риск возникновения ИБС (относительный риск (ОР) составил 1,16; 95%-й доверительный интервал (ДИ) 1,01–1,34) [30].

В основу современных российских рекомендаций по профилактике ССЗ положены принципы профилактических вмешательств, направленные на выявление, контроль и коррекцию как известных факторов ССР, так и психосоциальных факторов [8, 25]. Подтвержденные результатами крупных клинико-эпидемиологических исследований и данными метаанализов в Рекомендациях представлены следующие доказанные психосоциальные факторы: низкий социально-экономический статус, стресс острый и хронический (на работе и в семейной жизни), низкая социальная поддержка

(социальная изоляция), враждебность, тип личности D, тревожные и депрессивные состояния (и даже симптоматика) [25, 41]. Следует подчеркнуть, что современные Рекомендации по изучению соотношений сердечно-сосудистых и психосоциальных факторов помогают врачам терапевтам и кардиологам в приобретении опыта и навыков выявления, оценки и интерпретации симптомов психической и психологической дезадаптации, а также освоению компетенций по вопросам диагностики, лечения и коррекции коморбидных состояний у пациентов с ССЗ [13]. В соответствии с клиническими рекомендациями оценка психосоциальных ФР с целью идентификации возможных барьеров для изменения образа жизни и приверженности к лечению у лиц с высоким ССР или уже имеющимися ССЗ должна проводиться с помощью клинического интервью или стандартизованных опросников [25]. В научной литературе показано, что актуальным с точки зрения рисков развития ССЗ является изучение распространенности ПСФ не только с гендерных позиций, но и с учетом демографических тенденций к росту распространенности сердечно-сосудистой патологии в молодых возрастных категориях [14].

Весьма пристальное внимание в последние годы уделяется исследованию депрессии как предрасполагающего фактора развития ИБС и предиктора коронарной смерти. Взаимосвязь депрессии и, в меньшей степени, тревоги с развитием ССЗ и увеличением смертности от них убедительно продемонстрирована в ряде исследований [73, 80]. Как показывает статистика, в среднем от 40% до 54,4% больных ИБС имеют признаки депрессии. При этом риск смерти от ССЗ при наличии депрессивных симптомов увеличивается в 2 раза [36]. Симптомы депрессивного спектра выявляются у 10–65 % пациентов, госпитализированных с ОИМ, при этом до 22 % из них имеют выраженную депрессию («большую депрессию»). Известно, что депрессивные расстройства, сочетаясь с соматической патологией, могут значительно ухудшить состояние больного. Так, например, смертность больных в течение 6 месяцев после перенесенного инфаркта миокарда у больных с депрессией в

6 раз выше, чем у тех, у которых подобных расстройств не возникало [58]. Исследование INTERHEART, в котором были проанализированы данные больных из 52 стран мира, показало, что только психосоциальные факторы, включая тревогу и депрессию, были ответственны за 32,5% случаев острого инфаркта миокарда, причем эти факторы были так же важны, как курение и даже более значимы, чем артериальная гипертония (АГ) и сахарный диабет [48]. ИБС ассоциировалась с повышением частоты развития психических расстройств по сравнению с отсутствием коронарной болезни (35 и 26% соответственно), в том числе депрессивных и тревожно-депрессивных (16 и 14% соответственно) в исследовании ELSA-Brasil [7]. У пациентов моложе 40 лет с депрессией и суицидальными попытками при наблюдении в течение 15 лет риск ранней смерти от ИБС был выше в 3,7 и 7,1 раза соответственно в исследовании NHANES III [7].

Патогенетически столь тесная связь, в первую очередь, объясняется с позиций активации симпатической нервной системы и развития дисбаланса регуляции артериального давления, особенно с отсутствием ночного снижения, нарушения вариабельности сердечного ритма, утраты барорефлекса и снижения функционального резерва миокардиального кровотока, гиперкортизолемии с повышенным кортикотропин-рилизинг фактором (увеличение свободных жирных кислот) [57, 73, 86]. Однако, и поведенческие факторы, ассоциированные с депрессией, также могут влиять на течение кардиоваскулярных заболеваний: так, например, депрессия может приводить к снижению физической активности, нежеланию отказаться от курения, нарушению приема лекарственных препаратов [86]. Российскими исследователями доказано, что частичное выполнение рекомендаций врача повышает годовую смертность на 44 %, а полное пренебрежение — на 80 % [58]. Интересным является тот факт, что на формирование депрессии в незначительной степени оказывает влияние экономический уровень государства, тогда как мужской пол и проживание в городских агломерациях значимы [129].

Множество данных указывает на то, что взаимосвязь депрессии и атеротромбоза реализуется посредством активации процессов воспаления, сопровождающихся повышением уровня С-реактивного белка, амилоида - А, фибриногена, интерлейкина-6, лейкоцитов, фактора некроза опухоли и других воспалительных белков, причем независимо от традиционных факторов риска ССЗ [86, 90, 106, 129]. Получены доказательства того, что именно повышение уровня провоспалительных цитокинов провоцирует многие типичные соматические симптомы, связанные с депрессией, например, слабость, нарушение сна, снижение аппетита и массы тела. Другое патофизиологическое последствие стресса и депрессии – дисфункция эндотелия, которая может быть обусловлена нарушениями адгезии и пролиферации клеток сосудов [105].

Что касается тревоги, ее связь с развитием ССЗ и негативными исходами не столь велика [86, 159]. Исключение составляет феномен замедленного коронарного кровотока, при котором тревоге отводится значимая роль [90]. Как правило, это объясняется частым сосуществованием тревоги с депрессией, и при достижении контроля в последнем случае негативное влияние тревоги нивелируется. По данным крупного немецкого исследования (N=11643, возраст 40-80 лет) тревога была более присуща молодым женщинам, тревожные люди чаще курили, имели наследственную отягощенность по ССЗ. При этом хроническая форма тревоги была ассоциирована с развитием ССЗ только у мужчин [132]. Похожие результаты получены и в исследовании Serpytis P. Et al. [140], при этом количество баллов по шкале депрессии коррелировало с наличием СД и низкой физической активностью, а уровень тревоги – с курением. Гиперхолестеринемия ассоциировалась и с тревогой, и с депрессией, что в очередной раз доказывает «встраиваемость» психоэмоционального фактора во взаимодействие с классическими ФР ССЗ.

Несмотря на достаточное количество эпидемиологических и клинических данных, подтверждающих важность влияния депрессии и тревоги на возникновение и течение сердечно-сосудистых заболеваний, по-

прежнему остается открытым вопрос их медикаментозной и немедикаментозной коррекции у кардиологических пациентов. Антидепрессанты эффективно контролируют депрессию у пациентов с ИБС, однако данных об их положительном влиянии на прогноз и риск развития повторных событий не достаточно [7]. Следует также помнить, что широко применяемые ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) обладают свойствами дезагрегантов и способны повлиять на риск тромбозов и кровотечений, особенно при сочетании с другими противотромботическими средствами. Ингибиторы протонного насоса, часто назначаемые вместе с противотромботическими препаратами, повышают экспозицию СИОЗС. Трициклические антидепрессанты при ИБС вовсе нежелательны, т.к. обладают холинолитическим эффектом и увеличивают интервал Q—Tc на электрокардиограмме [7].

Психотерапевтические программы также способны улучшать качество жизни пациентов с ИБС, однако их влияние в долгосрочной перспективе требует дополнительного изучения [7, 75].

Что касается связи андрогенного статуса с развитием ССЗ и особенностях течения ИБС у мужчин с возрастным андрогенодефицитом (ВАД), до настоящего времени не сформировано однозначного взгляда на этот вопрос [58, 115]. Более того, отсутствует и четкая концепция в отношении молодых мужчин со сниженным уровнем тестостерона [146]. Связь уровня тестостерона (Т) с ФР ССЗ была отмечена еще во Фрамингемском исследовании, причем в сравнении со здоровыми ровесниками мужчины с ССЗ имели более низкий уровень этого гормона, особенно при сочетании болезней сердца с ожирением и диабетом [74]. Не случайно одна из шкал оценки СС-риска, QRISK3, предлагает наравне с факторами шкалы SCORE оценивать и эректильную дисфункцию у мужчин молодого возраста [163]. С другой стороны, в небольшом иранском исследовании у молодых пациентов с ИБС уровень свободного тестостерона оказался ниже, чем у здоровых ровесников, но это не оказывало влияния на тяжесть ее течения, оцениваемую

по шкале Syntax [142]. Что касается лабораторной диагностики, существует ряд ограничений, связанных с методами определения уровня тестостерона, его свободной фракции, которая в основном, является расчетной, а также понятием «референсных значений» для мужчин молодого возраста. Масс-спектрометрия, являющаяся золотым стандартом, используется редко, предпочтение отдается иммуноферментным методам [164].

Тестостерон и дегидротестостерон являются основными андрогенами млекопитающих, имеют общий рецептор для связывания, хотя его аффинность к тестостерону в разы выше. В отличие от внезапного снижения уровня эстрогена, связанного с менопаузой у женщин, у мужчин, существует непрерывное и постепенное снижение уровня андрогенов с возрастом [10]. Позитивное действие Т может быть связано с мощным вазодилатирующим эффектом, опосредуемым блокадой кальциевых каналов, а также увеличением выносливости, уменьшением инсулинорезистентности и повышением уровня ЛПВП и снижением аполипопротеина В [32, 74, 76]. Следует отметить, что положительное действие этого гормона проявляется только при обсуждении физиологических доз, сверхдозы Т у тяжелоатлетов и спортсменов наоборот, снижают уровень ЛПВП, ведут к гипертрофии миокарда, утолщению комплекса интима-медиа и сердечной недостаточности [34, 46, 74, 76, 82, 95].

Распространенность эректильной дисфункции у мужчин в возрасте 40-70 лет по разным данным может составлять до 52% с тенденцией к увеличению по всему миру. При этом наблюдается сходство ФР ее развития и становления сердечно-сосудистых заболеваний, что, по мнению ряда авторов, обосновывает необходимость ее выявления у кардиологических пациентов [68, 78, 88, 102]. Общей платформой, объединяющей ЭД и сердечно-сосудистую патологию, предположительно является эндотелиальная дисфункция, а андрогены способны с помощью генных и негенных сигналов влиять на клетки-предшественницы эндотелия, обеспечивающие его регенерацию и функционирование [11, 78, 79]. Кроме того, продукция оксида

азота клетками эндотелия с последующей вазодилатацией также является универсальным механизмом и для коронарных, и для пенильных артерий [88].

Интерес представляет и тот факт, что половые гормоны могут через изменение активности ароматаз стимулировать накопление и активность белой жировой ткани у мужчин. Белый жир, в свою очередь, продуцируя адипокины (ИЛ-6, ФНО, моноцитарный белок-хемоаттрактант-1), также усугубляет дисфункцию эндотелия и стимулирует атерогенез [18].

Наличие депрессии и эректильной дисфункции могут быть взаимосвязаны: с одной стороны, депрессия сама по себе способствует нарушению эрекции, с другой – лекарственные препараты для ее коррекции, в первую очередь, СИОЗС, зачастую имеют негативное побочное влияние на эрекцию [113, 131].

Небольшие рандомизированные исследования по заместительной терапии андрогенами показали улучшение суррогатных конечных точек, связанных с сердечно-сосудистым риском [12, 50]. Группой ученых из Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) в исследовании с включением мужчин с ИБС и андрогенодефицитом выявлена тесная отрицательная связь между уровнем свободного тестостерона и содержанием общего холестерина и ЛПНП, у мужчин с ИБС выявлена обратная зависимость между уровнем общего тестостерона и концентрацией триглицеридов, ЛПОНП и положительная корреляция между уровнем свободного тестостерона и содержанием ЛПВП. У мужчин с ИБС и нормальным уровнем тестостерона выявлена отрицательная связь между уровнем общего тестостерона и количеством перенесенных операций по реваскуляризации миокарда, а также между уровнем тестостерона и нарушениями углеводного обмена [31]. С другой стороны, Loncar G, et al. также показали, что андрогенный статус у пожилых мужчин с хронической сердечной недостаточностью (без СД) был сходным по сравнению со здоровым контролем и не был предиктором смертности от всех причин в течение шести лет наблюдения [60].

Что касается заместительной терапии тестостероном, то в одном рандомизированном исследовании у пожилых мужчин с ограничениями подвижности сообщалось об избытке побочных эффектов в группе наблюдения, более крупное недавнее исследование у пожилых мужчин не выявило избытка сердечно-сосудистых побочных эффектов при гормональном лечении [107, 108]. Несмотря на то, что включение андрогенов в лист медикаментов приводит к уменьшению утомляемости, депрессии, увеличению минеральной плотности кости и т.д., вопросы их кардиобезопасности до все еще остаются до конца не выясненными [6, 119]. Есть мнение, что заместительной терапии противятся фармацевтические гиганты, поскольку устранение многих дисметаболических расстройств за счет тестостерона может повлечь потерю прибыли от большого количества продаваемых симптоматических средств [52]. В то же время, рандомизированное клиническое исследование TRAVERSE с включением 5246 мужчин в возрасте от 45 до 80 лет с высоким СС-риском или существующей ИБС позволило констатировать отсутствие разницы в достижении первичных и вторичных конечных точек по неблагоприятным СС-событиям между группой лечения и плацебо. Исключение составила третичная точка – отмечена более высокая частота встречаемости ФП, ОПП и ТЭЛА в группе заместительной терапии тестостероном в виде геля [112].

#### **1.4. Возможности прогнозирования неблагоприятных исходов инфаркта миокарда 1 и 2 типов у больных молодого возраста в течение первого года.**

Поскольку ИМ 2 типа представляет гетерогенную группу состояний, по-прежнему требующих расшифровки патогенетических звеньев и оставляющих поле для дискуссии в отношении выбора лекарственной терапии, таким же дискуссионным остается и вопрос прогнозирования неблагоприятных исходов и выделения предикторов.

Так, среди 15675 мужчин с ИМпST в Китае риск повторных МАСЕ повышался в группе среднего возраста, имевших избыточную массу тела, в

сравнении с группой молодых пациентов в отсутствии мультиморбидности [81]. В Российской популяции на 3-хлетние исходы также существенное значение оказывает ИМТ, причем ожирение I степени среди всех степеней ассоциируется с наиболее благоприятным прогнозом [45]. Курение и высокая агрегационная активность тромбоцитов с аденозиндифосфатом также признаются независимыми факторами риска повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов молодого возраста в течение года после ИМ [37].

При анализе самых «молодых» случаев ИМ 1 типа (моложе 40 лет) в качестве дополнительных факторов риска описана меньшая распространенность АГ, но увеличение числа лиц, употребляющих запрещенные вещества. При этом длительное проспективное наблюдение (медиана – 11,2 года) подтверждает схожие риски общей и СС-смертности в сравнении с более старшими пациентами [162]. Российские исследователи прогнозируют наименьшую вероятность летального исхода в случае развития острой коронарной катастрофы у мужчин в возрасте от 50 до 79 лет, несмотря на то, что число коронарных катастроф в этом возрасте самое высокое. Если же событие развивается в более молодом возрасте (<50 лет), то вероятность летального исхода в таком случае будет выше. Более неблагоприятный прогноз у пациентов мужского пола до 50 лет, скорее всего, связан с несовершенством компенсаторных механизмов в миокарде и коронарных артериях, а также неверной тактикой поведения пациентов, так как зачастую подобные случаи бывают первым проявлением ИБС [8].

Группа других китайских исследователей, проанализировав вклад половых различий в развитие ОКС у пациентов моложе 50 лет, пришла к выводу, что мужчины в меньшей степени подвержены повторным коронарным событиям в течение первого года после ИМ, чем женщины; спектр ФР также имеет гендерные различия: мужчины чаще курят, тогда как женщины имеют более низкую приверженность терапии и более высокую распространенность диабета и гипертензии [83]. На примере венгерской

популяции установлена высокая распространенность ИМБОКА в молодом возрасте, больше у женщин, у них же отмечена более высокая летальность в случае развития ИМпST, но риск реинфаркта при таком варианте поражения КА оставался более низким, чем при ИМ 1 типа [103]. Аналогичные половые различия подтверждены и в шведском исследовании на примере 2132 пациентов с ИМпST моложе 46 лет: женщины имели больший набор ФР и более высокую госпитальную летальность при сопоставимой с мужчинами однолетней летальности, в основном, за счет повторного ИМ. Следует отметить, что в этом исследовании более 90% составил 1 тип ИМ, однососудистое поражение также было более характерно для женщин [111]. Похожие данные приводит и Murat B. et al., однако однолетние исходы в его исследовании не имели значимых гендерных различий [121]. В то же время в небольшом проспективном обсервационном исследовании (N=130 человек в возрасте менее 45 лет) наоборот, однососудистое поражение (ПМЖА) с развитием переднего ИМ чаще встречалось у мужчин молодого возраста, ведущим ФР у которых было курение (37,6%) [148].

При проведении мультиэтнического ретроспективного исследования баз данных азиатской популяции (2015-2019 гг., Сингапур) с разделением всех пациентов с ИМпST по возрасту установлено, что пациенты моложе 50 лет - чаще мужского пола, принадлежат к индийскому этносу, курят, имеют отягощенную наследственность, при этом более низкую однолетнюю летальность в сравнении со старшими респондентами (3,4% против 10,4%,  $p < 0.0001$ ) [155].

Тип ИМ, вариант поражения коронарных артерий, также влияет на отдаленный прогноз. В результате двухлетнего наблюдения за 13104 китайскими пациентами, перенесшими ИМ 1 типа и ИМБОКА было установлено, что общая смертность оказалась сопоставимой (8,8% против 9,1%), так же как и вероятность повторного ИМ, причем к неблагоприятным предикторам в случае ИМБОКА была отнесена неприверженность к приему блокаторов РААС и статинов [84]. Разные фенотипы повреждения миокарда

(геморрагическое пропитывание, микрососудистая обструкция) по результатам МРТ сердца с контрастированием также коррелируют со снижением сократительной функции и неблагоприятным прогнозом [2].

Группа американских исследователей, оценив результаты однолетнего наблюдения за 2170 пациентами с ИМпST в возрасте около 60 лет, также установила отсутствие различий по числу повторных госпитализаций (8,7 против 9,6%) и смертности (10,4% против 8,2%) в зависимости от типа поражения КА, обратив при этом внимание на недостаточное назначение статинов, аспирина, бета-блокаторов и блокаторов РААС при ИМБОКА [143].

В рандомизированном клиническом исследовании VIRGO, включившем 2690 пациентов в возрасте от 18 до 55 лет, с оценкой однолетних исходов после перенесенного ИМ, установлена частота встречаемости ИМБОКА на уровне 11,1%, с преобладанием у женщин (14,9% против 3,5%). Кроме того, акцентировано внимание на отсутствие доминирующих классических ФР развития атеротромбоза, при наличии склонности к гиперкоагуляции. Несмотря на выявленные особенности, однолетние исходы у пациентов с 1 и 2 типом ИМ оказались сопоставимы [134]. Напротив, на примере британской популяции и большем количестве наблюдений (276 522 человека) были выявлены различия в МАСЕ через 12 месяцев: 18,7% у пациентов с ИМБОКА в сравнении с 27,6% у пациентов с обструктивным поражением КА, сопоставимым оказалось лишь число повторных госпитализаций в связи с инсультом [89]. Встречаются также и работы, в которых отдаленная смертность при ИМБОКА ниже, чем при классическом атеротромбозе (1,1% против 2,9%;  $p < 0.0001$ ) и не носит гендерных различий (1,1% против 1,0%,  $p = 0,84$ ) [149].

Исследование с наибольшим периодом наблюдения – 10 лет – включало 3829 человек с ИМ 1 и 2 типа, а также лиц с миокардиальным повреждением в возрасте менее 50 лет (средний возраст – 44 года, женщины – 30%). Установлено, что при миокардиальном повреждении общая и СС-смертность максимальны – около 50% за 10 лет; примерно треть смертей за тот же период

приходится на ИМ 2 типа. Несмотря на то, что эти пациенты были моложе, не имели множества ФР, авторы отмечают у них большее число сопутствующих несердечных заболеваний, а также меньшее количество кардиотропных препаратов, рекомендованных при выписке [148].

В доступной литературе имеются также данные о различных предикторах годичной летальности при ИМ 2 типа в зависимости от динамики сегмента ST: в случае подъема – неблагоприятный прогноз обуславливают низкая ФВ и наличие СД, без подъема – возраст, уровень холестерина, курение и наличие АГ [161].

Таким образом, проблема инфаркта миокарда в молодом возрасте представляется актуальной и многогранной, оставляющей широкое поле для научной дискуссии. Несмотря на достаточный научный опыт в отношении понимания роли классических факторов риска и механизмов его развития, требуют дальнейшей расшифровки особенности влияния гормонального профиля, тревоги и депрессии на течение госпитального периода ИМ, а также на отдаленные и среднесрочные исходы после выписки. Особый интерес представляет эта задача в рамках выделения различных типов ИМ и учета неоднородности ангиографической картины. В конечном итоге появление таких данных будет способствовать дальнейшему совершенствованию профилактических мероприятий у данной категории обследуемых.

## Глава 2. 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 (ректор – А.С.Благоданова) – 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.).

### **2.1. Объем наблюдений, дизайн исследования.**

На ретроспективном этапе из 5784 экстренных коронароангиографий в исследование для просмотра было включено 214 вместе с историями болезни с целью выбора соответствующих критериям включения-невключения. Объем наблюдений на проспективном этапе 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 неключения 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, врождённые 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 невключения обследуемые были разделены на 2 группы: I группа – 60 пациентов с ИМпСТ на ЭКГ и феноменом замедленного коронарного кровотока (ФЗКК), II группа – 39 пациентов с ИМпСТ на ЭКГ и обструктивным поражением коронарных артерий. Схематично дизайн исследования представлен на рисунке 1.

После осуществления на первом этапе ретроспективного анализа медицинской документации пациентов молодого возраста, поступающих в РСЦ ГБУЗ ПК «ККД» с ИМпСТ, в дальнейшем выполняли сравнительное клиническое наблюдательное исследование, в которое в период с 2019 г. по 2020 г. вошли 99 больных ИМпСТ в возрасте от 25 до 44 лет (все - мужчины), госпитализированных в отделение кардиологии № 1 ГБУЗ ПК «Клинический кардиологический диспансер» г. Перми. Помимо стандартного обследования, регистрировали симптомы депрессии и андрогенодефицита, а также оценивали уровень половых гормонов в крови. После выписки все пациенты наблюдались кардиологом в поликлинике ГБУЗ ПК «Клинический кардиологический диспансер» и получали лекарственные препараты в соответствии с их диагнозом. Все принимали сопоставимое участие в 1 и 3 этапах реабилитации. Через год после индексируемого события оценивали исходы заболевания путем анализа данных электронных медицинских карт

пациентов в Региональной информационно-аналитической системе здравоохранения Пермского края («ПроМед»). Статистический анализ позволил выявить предикторы неблагоприятного прогноза одногодичной выживаемости мужчин молодого возраста, перенесших ИМпСТ, в зависимости от исходной ангиографической картины.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

## 2.2. Клиническая характеристика пациентов в группах.

Клинико-лабораторное, инструментальное обследование, а также лечение на госпитальном этапе выполняли в соответствии со стандартами оказания специализированной медицинской помощи больным с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) (приложение к приказу МЗ РФ № 404 ан от 01.07.2015).

Клиническое обследование включало сбор анамнестических данных о давности, течении, характере клинических проявлений инфаркта миокарда с акцентом на традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме этого, в ходе опроса у поступивших пациентов выясняли сведения о предшествующей медикаментозной терапии, сопутствующей патологии. Стаж ИБС верифицировали по сведениям о диагнозах из амбулаторных документов. С целью определения риска развития хронической обструктивной болезни легких рассчитывали индекс курения (количество выкуриваемых сигарет в день  $\times$  стаж курения, г. / 20). Индекс курения более 10 считали достоверным фактором риска развития ХОБЛ. Далее в соответствии с порядком проведения объективного осмотра выполняли физикальное обследование органов и систем.

Основные анамнестические сведения, а также информация о предшествующем медикаментозном лечении представлены в таблицах 1 и 2 соответственно.

Диагноз ИМ с подъемом сегмента ST электрокардиограммы устанавливали в соответствии с действующими клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации (2021 г.) и Европейского общества кардиологов [38, 91]. Основанием для верификации диагноза являлся ангинозный синдром длительностью более 20 минут, сопровождавшийся изменениями на ЭКГ в виде элевации сегмента ST > 0,2 мВ в двух или более соседних отведениях с V1 по V3, > 0,1 мВ в стандартных и усиленных отведениях от конечностей для ИМпST и

повышением уровня тропонина Т или I более 99-й перцентили эталонной контрольной группы при поступлении или при оценке в динамике [38].

Таблица 1 – Анамнестические данные обследованных пациентов

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>

Таблица 2 – Предшествующая медикаментозная терапия в группах

Фармакологическая группа	I группа (N=60)	II группа (N=39)	P 1-2
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

Варианты локализации ИМ и степень нарушения кровотока в инфарктсвязанной артерии (TIMI) в исследуемых группах отражены в

таблице 3. Степень недостаточности кровообращения в острой стадии ИМ оценивали, используя классификацию Killip и Kimball (1967г.).

**Таблица 3 – Локализация ИМ и степень недостаточности кровообращения у поступивших пациентов**

Локализация ИМ	I группа (N=60)	II группа (N=39)	P 1-2
Передний, абс. (%)	26 (43,3%)	11 (28,2%)	<b>0,01</b>
Нижний, абс. (%)	14 (23,3%)	15 (38,5%)	<b>0,03</b>
Боковой, абс. (%)	3 (5,0%)	2 (5,1%)	-
Передне-латеральный, абс. (%)	16 (26,7%)	11 (28,2%)	0,32
Killip, абс. (%)			
1	51 (85%)	30 (76,9%)	<b>0,04</b>
2	5 (8,3%)	8 (20,5%)	<b>0,03</b>
3	3 (5%)	0 (0%)	-
4	1 (1,7%)	1 (2,6%)	-

### **2.3. Методы исследования.**

#### **2.3.1. Ретроспективный анализ**

Ретроспективный анализ распространенности инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы в молодом возрасте на примере регионального сосудистого центра ГБУЗ ПК «ККД» с изучением частоты встречаемости феномена замедленного коронарного кровотока и типичной окклюзии инфарктсвязанной артерии выполняли по данным историй болезни пациентов и архива коронарографий в период с 2017 по 2019 гг. на базе АПК «АрхиМед». Всего за обозначенный период было проведено 5784 экстренных коронароангиографий. Из этого массива данных в исследование для просмотра было включено 214 КАГ вместе с историями болезни после соотнесения с изучаемой категорией пациентов.

#### **2.3.2. Лабораторные методы**

Лабораторные методы исследования включали общий и биохимический анализ крови всем обследуемым при поступлении.

Периферическую кровь исследовали на содержание эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов с подсчетом лейкоцитарной формулы, гематокрит, реакцию осаждения эритроцитов, рассчитывали нейтрофильно-лимфоцитарный и тромбоцитарно-лимфоцитарный индексы. Количественное исследование клеток крови выполнялось на гематологическом анализаторе BC-3600 («Mindray», Китай) в условиях клинико-диагностической лаборатории.

Исследование биохимических показателей крови проводили на полуавтоматическом фотометре Clima MC-15 («RAL», Испания). Процедура взятия венозной крови осуществлялась с помощью вакуумной системы забора крови «IMPROVACUTER» (Китай), после 12-часового голодания. Из биохимических показателей определяли уровни общего белка, глюкозы, креатинина сыворотки, активность аланиновой и аспарагиновой трансфераз, активность МВ-креатинфосфокиназы, тропонин *I*. Ферментативными колориметрическими методами с использованием коммерческих наборов реактивов фирмы "HUMAN" (Германия) выполнялось исследование липидного спектра сыворотки крови с определением общего холестерина, холестерина ЛПВП, холестерина ЛПОНП, холестерина ЛПНП, триглицеридов, расчетом коэффициента атерогенности, соотношения ЛПОНП/ЛПНП. Величину ХС ЛПОНП рассчитывали по формуле: ХС ЛПОНП = ТГ × 0,46. Тип гиперлипидемии определяли в соответствии с классификацией Д. Фредрикксона. Далее вычисляли триглицерид-глюкозный индекс (ТГИ), как суррогатный показатель инсулинорезистентности. Расчет данного параметра проводили по формуле:  $\ln(\text{уровень ТГ крови натощак} \times \text{уровень глюкозы крови натощак}/2)$  [98].

Дополнительно к общепринятым тестам для оценки выраженности андрогенной дисфункции применяли специализированные тест-системы с наборами реагентов методом твердофазного иммуноферментного анализа при помощи фотометра вертикального сканирования ELx 800 («BioTek

Instruments», Литва). Для исследования использовали кровь, взятую из кубитальной вены пациентов утром натощак. Образцы крови доставляли в лабораторию не позднее 60 минут после забора, отстаивали при комнатной температуре до образования сгустка, после чего центрифугировали при 2000 об/мин. в течение 15 минут для получения сыворотки. Затем сыворотку замораживали в эпиндорфах при температуре – 20°C и хранили не более 6 месяцев. Определение лактогенного гормона – пролактина, стероидного гормона – тестостерона, лютеинизирующего гормона (ЛГ) выполняли с применением наборов реагентов «Вектор-Бест» (Россия); определение белка в сыворотке (плазме) крови, связывающего половые стероидные гормоны (секс-стероидсвязывающий глобулин, ССГ), стероидного гормона – кортизола выполняли с применением наборов реагентов «Алкор Био» (Россия); определение стероида – свободного тестостерона выполнялось с применением наборов реагентов «ХЕМА» (Россия). Все исследования проводились внутри шейкера-термостата ST-3M («ELMI», Латвия), поддерживающего температуру +37 + 0,1 °C с соблюдением всех правил техники безопасности, производственной санитарии и противоэпидемического режима, согласно ГОСТ Р 52905-2007.

Референсные значения, указанные производителем, составляли: для пролактина – 57-600 мМЕ/л, тестостерона – 4,5-35,4 нмоль/л, ЛГ – 0,8-12 мМЕ/мл, ССГ – 12,4-78,4 нмоль/л, кортизола – 150-660 нмоль/л, свободного тестостерона – 4,5-42 пг/мл.

### ***2.3.3. Инструментальные методы.***

**Электрокардиографию** в покое выполняли при поступлении пациента в клинику с помощью устройства CARDIOVIT AT-102 (Schiller, Швейцария) по общепринятой методике с регистрацией в 6 стандартных и 6 грудных отведениях. При наличии показаний регистрировали ЭКГ в дополнительных отведениях по Небу и по Слопаку.

**Эхокардиографию** выполняли на приборе VIVID 7 (GE Healthcare, США) в модальном и двухмерном режимах по стандартной методике из апикального и парастернального доступов. При оценке геометрии левых камер сердца использовали следующие показатели: размер левого предсердия (ЛП), толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический размер (КСР), конечно-систолический объем (КСО), конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). За нормальные значения ИММЛЖ принимали для мужчин не более  $95 \text{ г/м}^2$ . Систолическую функцию оценивали по фракции выброса (ФВ) с использованием модифицированного метода Симпсона. Также оценивались состояние клапанного аппарата и диаметры аорты на уровне синусов Вальсальвы, в восходящем отделе аорты и на уровне дуги.

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); скорость съемки, в основном, составляла 12,5 кадров в секунду (в единичных случаях частоту увеличивали до 30 кадров в секунду). Размер фокусного поля (увеличение) при выполнении коронарографии был равен 22 см (реже – 16 или 30 см).

Применяли как трансрадиальный (N=95), так и трансфеморальный (N=4) доступы. Во всех случаях требовалось лишь местное обезболивание (инфильтрационная анестезия 0,25% раствором новокаина либо 1% раствором лидокаина) места пункции лучевой или бедренной артерии. По методике Селдингера устанавливался артериальный 5F-интродьюсер, при необходимости («ad hoc», с принятием решения о расширении диагностической процедуры до миниинвазивного коронарного

вмешательства) по вышеуказанной методике менялся на аналогичный 6F-интродьюсер, что потребовалось в 34х случаях. Под флюороскопическим контролем путем селективной катетеризации коронарных артерий производилось их контрастирование путем мануального введения контрастного вещества (Утравист-370, «Вауег», Германия). Объем и скорость введения регулировалась оператором, исходя из реального состояния коронарного русла. (5-6 мл со скоростью 4-8 мл/сек для бассейна ЛКА, 3-4 мл с той же скоростью – для ПКА). Необходимым условием являлось достижение тугого контрастирования каждого сегмента венечных артерий – равномерного заполнения контрастным веществом без смывов или потоков неконтрастируемой крови. Необходимо было и контрастирование каждого смежного сегмента артерий на протяжении не менее 2-3 сердечных циклов «систола-диастола». Последующие съемки выполнялись только после полной эвакуации контрастного вещества из артериального и венозного бассейнов коронарного кровоснабжения.

Наиболее часто применялись катетеры универсальной билатеральной модификации (N=94) для съемки систем как левой, так и правой коронарной артерий, однако, в 13 случаях требовалась замена катетера на таковой модификации Джадкинса – соответственно катетер Джадкинса для катетеризации ЛКА (Judkins Left, JL 4,0), и катетер Джадкинса для катетеризации ПКА (Judkins Right, JR 4,0), в 2х случаях использовался диагностический катетер типа Amplatz (AL-I для ЛКА и AR-II для ПКА соответственно). В период проведения исследования диаметр используемых диагностических катетеров составлял 4-5 F (по французской шкале Шарьера, 1F – 0,33 мм), реже – 6 F; катетеры большого диаметра для диагностической катетеризации и ангиографии практически не использовались. После проведения в аорту диагностического тefлонового проводника (диаметром 0,035”, реже 0,038”) по нему заводился диагностический катетер, затем система проводилась до сино-тубулярной зоны – вначале проводник, потом

проводился катетер, после чего проводник удалялся. Далее под контролем флюороскопии и пробных введений контрастного вещества приступали к избирательной катетеризации устья венечной артерии путем совершения вращательных движений и поступательных тракций. Катетеризация ЛКА осуществлялась наиболее часто в переднезадней проекции; доведя катетер до левого синуса аорты путем вращательных (против часовой стрелки) и возвратно-поступательных движений, добивались селективной катетеризации. После выполнений коронарографии ЛКА выставлялась левая косая (LAO 45-60°) или левая боковая (LAO 90°) проекция; катетер проводился в правый синус аорты, вращением по часовой стрелке разворачивался в сторону отхождения артерии и затем с помощью возвратно-поступательных движений осуществлялась селективная катетеризация устья ПКА. Далее до начала съемки оператор убеждался, что катетер адекватно и коаксиально (соосно сосудистому руслу, не упираясь в стенку сосуда и не суперселективно) находится в начальном сегменте артерии, не обтурирует просвет артерии (особенно при наличии сужений ствола или устья ЛКА), не травмирует стенку сосуда и не вызывает спазма; исходя из соображений безопасности процедуры крайне важно было фиксировать наличие рефлюкса (выплеска) контрастного препарата в просвет аорты как доказательства отсутствия эффекта «заклинивания» той или иной венечной артерии.

При выполнении всех КАГ соблюдали принципы мультипроекционной съемки (как минимум в 2х ортогональных проекциях для каждой основной эпикардальной коронарной артерии) с получением информации о каждом сегменте коронарного русла. Особый «щадящий» режим работы рентгеновской трубки предполагал рентгенографическую регистрацию состояния коронарных артерий с применением минимального количества проекций, времени съемки и разумного расхода рентгенконтрастного препарата.

Количественный анализ сужений коронарных артерий проводился как обычным методом путем приблизительной субъективной зрительной оценки степени стенозирования просвета КА (например, в случаях с очевидно малозначимыми стенозами и при субтотальных/тотальных поражениях), так и методом ангиметрического цифрового анализа (Quantitative Coronary Angiography, QCA) для минимизации риска диагностических ошибок и погрешностей, с применением интегрированных компьютерных систем (например, при эксцентричных сужениях коронарных артерий и в случаях выявления «пограничных» поражений, т.е. при степени стенозирования 50-70%). Качество антеградного кровотока оценивали по скорректированной шкале TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) по Гибсону, где за нормальное значение принимали TIMI-III, как показатель адекватной перфузии миокарда коронарной артерией, а в качестве отсутствия кровотока по эпикардиальной артерии принимали значение TIMI-0.

Основным результатом проведения коронарографического исследования являлся протокол процедуры, включающего дату, время начала и окончания проведения исследования, данные пациента (ФИО, дату рождения, отделение, номер ИБ, порядковый номер исследования), протокол исследования (сосудистый доступ, анестезию, расходный материал, медикаменты их доз, вид и объем контрастного вещества), собственно описательную часть (посегментный анализ коронарного русла ЛКА и ПКА с указанием отхождением и строения, характеристикой состояния артериальных сегментов, количественные показатели стенозов, тип кровоснабжения миокарда и т.д.), заключение о состоянии коронарного русла и состав операционной бригады с подписью оператора, проводившего исследование. Трансфер оцифрованных ангиографических данных осуществлялся в стандартном DICOM-формате с консоли рабочей станции ангиографического комплекса на специальный удаленный архив (Picture Archiving and Communication System, PACS). В отдельных случаях при

необходимости проводилась запись ангиограмм в DICOM-формате на цифровые носители (CD и DVD-диски, Flash-накопители).

Замедление коронарного кровотока определялось как медленное антеградное прохождение контрастного вещества в коронарном артериальном дереве при отсутствии стеноза или спазма эпикардиальной коронарной артерии. Съемки проводились 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 считалось количество кадров  $\geq 27$ .

По результатам исследования принималось решение о дальнейшей стратегии лечения: при отсутствии поражений коронарных артерий, либо при начальных признаках атеросклероза пациенты получали медикаментозную терапию в соответствии с тяжестью основного заболевания. При наличии гемодинамически значимых стенозирующих, атеротромботических или эмбологенных поражений коронарного русла пациентам одномоментно выполнялось чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Проведение коронарографии позволило сформировать группы сравнения пациентов с ИМпСТ в зависимости от особенностей ангиографической картины (ФЗКК либо обструктивное поражение КА). Под феноменом замедленного коронарного кровотока (ФЗКК, «Y-феномен») понимали медленное антеградное прохождение контрастного вещества в коронарном артериальном дереве при отсутствии стеноза или спазма эпикардиальной коронарной артерии.

#### *2.3.4. Анкетирование*

На условиях анонимности анализировали субъективные признаки 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.

### *2.3.5. Статистические методы*

Данные, полученные в результате исследования, обрабатывали с помощью методов вариативной статистики с применением программного статистического пакета Statistica 6.0. Выполнены сравнительный, корреляционный анализы, а также оценка мощности исследования. Расчет мощности производился в программе Statistica 6.0 по значению абсолютного количества нейтрофилов. Определено, что минимальный объем выборки, необходимый для получения мощности исследования 80%, составил 22 человека. Для достижения мощности исследования 95% минимальное количество пациентов в группах должно было составить 33 человека (рис.2).

Вид распределения исследуемых признаков определяли с использованием критериев 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.

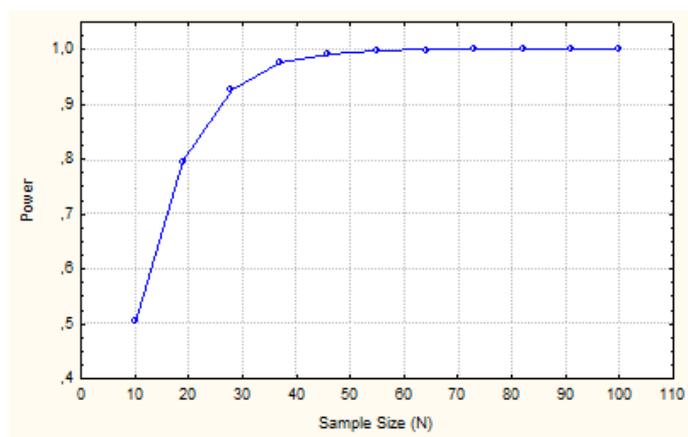


Рисунок 2 – Графический анализ мощности исследования

Построение математических моделей прогнозирования летального исхода и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий осуществляли с помощью однофакторного и многофакторного регрессионного анализа. В зависимости от типа измерения признаков использовались методы парной линейной, бинарной логистической регрессии, а также метод дискриминантного анализа. Отбор независимых переменных проводился методом пошагового исключения признаков, не оказывающих влияние на качество модели. Статистическая значимость полученной модели определялась с помощью критерия  $\chi^2$ . Нулевая гипотеза отклонялась при уровне статистической значимости  $p < 0,05$ . Для расчета 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).

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 (количество обследованных), частота проявления признака в процентах (%). Результаты статистической обработки данных визуализированы с помощью таблиц, графиков и диаграмм.

## **ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ И АНГИОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST НА ЭКГ У МОЛОДЫХ МУЖЧИН С ФЗКК И ОБСТРУКТИВНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНОГО РУСЛА.**

Материалы, представляемые в данной главе, обобщают результаты ретроспективного анализа, а также содержат информацию о пациентах, вошедших в проспективный этап диссертационного исследования.

### **3.1. Ретроспективный анализ**

На первом, ретроспективном этапе, выполнен анализ историй болезни и архива коронароангиографий (КАГ) мужчин молодого возраста, госпитализированных в РСЦ на базе ГБУЗ ПК «Клинический кардиологический диспансер» с ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ за период с 2017 г. по 2019 г. Целью данного этапа являлся скрининг данных КАГ для уточнения частоты встречаемости ангиографического Y-феномена при данной патологии, а также поиск возможных патогенетических особенностей этой формы инфаркта миокарда с учетом влияния факторов риска и значимых различий по результатам классического лабораторно-инструментального обследования. Всего было проанализировано 214 историй болезни и коронароангиографий пациентов с ФЗКК, что составило 3,7% от общего числа процедур за 3-х летний период. В дальнейшем это позволило сформировать две группы в соответствии с установленными критериями включения и невключения: в первую вошли 30 пациентов с ангиографическим «Y-феноменом», во вторую, для сравнения, 17 человек с классической картиной окклюзии коронарной артерии в зоне повреждения атеросклеротической бляшки. Помимо данных КАГ, анализировали факторы риска, показатели гемограммы, биохимического анализа крови и липидного спектра, эхокардиографии.

Суммарно сведения о пациентах ретроспективного этапа приведены в таблице 4.

Пациенты в сформированных группах были сопоставимы по возрасту и проводимой терапии. Средний возраст обследованных в первой группе составил 43,5 [32;68] г., во второй – 43,7 [36;49] г. без достоверной разницы ( $p=0,19$ ). Группа с Y-феноменом значимо отличалась по индексу массы тела (ИМТ) – 29,1 кг/м<sup>2</sup> [22; 40] против 27,2 кг/м<sup>2</sup> [17,7; 36,1] во второй группе ( $p=0,04$ ). Из 30 человек 9 курили, никто в группе не злоупотреблял алкоголем, наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) была отягощена у 9 человек. Во второй группе 12 из 17 человек курили, 3 злоупотребляли алкоголем, наследственность по ССЗ была отягощена у 10 человек. Несмотря на значимо более низкое количество курящих ( $p=0,03$ ), стаж хронической ИБС в первой группе достоверно больше при отсутствии гемодинамически значимого стенозирования КА ( $p=0,02$  и  $p=0,00$  соответственно). Среднее число пораженных коронарных артерий (значимые стенозы более 50%) в первой группе составило 0,3 [0;2], во второй – 2,9 [1;6]. У двух пациентов первой группы выявлены мышечные мосты. У 10 человек из 30 стаж ИБС составил более 1 года, у остальных – дебют ИБС сразу с ОКС. Во второй группе – у 12 человек стаж ИБС был более 1 года ( $p=0,02$ ). Имея различия в поражении коронарного русла, пациенты из двух групп были сопоставимы по уровню общего холестерина и всем компонентам липидного профиля. Уровень ХС ЛПВП был выше у пациентов первой группы, у них же более низким оказался уровень ХС ЛПНП, хотя эти различия не достигали статистической значимости. Исключение случайности данного тренда требует увеличения мощности выборки на проспективном этапе.

При анализе госпитального периода лечения следует отметить, что пациенты второй группы имели значимо более высокие показатели некроза миокарда (МВ-КФК, АСТ, АЛТ) и более низкую фракцию выброса левого желудочка при выписке - 52,8% [36;63] против 58,1% [20;69]. У больных с Y-феноменом отмечено достоверно более высокое содержание эритроцитов и гемоглобина в периферической крови –  $5,0 \times 10^{12}/л$  [4,1;5,6]; 149,1 г/л [124;178] против  $4,6 \times 10^{12}/л$  [3,3; 5,3]; 145,3 г/л [117;161] ( $p=0,002$  и  $p=0,04$ ). Показатель

НЛИ был также существенно ниже у мужчин с ФЗКК ( $2,7 \pm 2,00$  и  $4,0 \pm 2,20$ ,  $p=0,005$ ). Установлена достоверная прямая связь уровня НЛИ и ХС ЛПНП во 2-й группе ( $R=0,4$ ,  $p=0,01$ ).

Представленные данные и выборочный ретроспективный анализ деятельности одного из РСЦ г. Перми позволяет констатировать, что госпитализированные мужчины молодого возраста с ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ характеризуются разными ангиографическими изменениями коронарных артерий: встречаются как атеротромботические изменения (в 63,8% случаев), так и замедление коронарного кровотока без окклюзии крупной эпикардальной ветви в 22% случаев, из них на долю Y-феномена приходится 3,7%. Классическая картина сопровождается большим некрозом кардиомиоцитов. Вклад традиционных факторов риска более выражен у пациентов с ИМ 1 типа, только ИМТ выше у мужчин с Y-феноменом. Эта же группа имеет большую массу эритроцитов, что отчасти может влиять на вязкость. Обращает внимание, что при равной степени дислипидемии атеросклероз коронарных артерий в группах существенно различается.

Установленные на ретроспективном этапе клинико-инструментальные, лабораторные и демографические различия обосновали продолжение исследования с последовательным включением в него пациентов на проспективном этапе. В ходе этого этапа проведена комплексная оценка состояния 99 человек. Основные клинико-anamнестические характеристики всех обследованных, распределенных по группам соответственно критериям диагностики, включения и невключения, были представлены в главе 2. В настоящей главе приведены результаты сравнительного и корреляционного анализа данных, касающихся рутинных обследований (общеклинический анализ крови, биохимический анализ крови с определением липидного спектра и маркеров некроза миокарда), трансторакальной эхокардиографии, коронароангиографии.

Таблица 4 – Основные клинико-anamнестические данные пациентов (по результатам ретроспективного анализа)

Параметры	ФЗКК (N=30)	Атеротромбоз (N=17)	p
Возраст, г.	43,4 [32;68]	43,6 [36;50]	0,37
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,1 [22; 40]	27,2 [17,7; 36,1]	0,04*
Курение, абс.(%)	9 (30%)	12 (70,6%)	0,03*
Алкоголь, абс.(%)	0 (0%)	3 (17,6%)	-
Отягощенная наследственность по ССЗ, абс.(%)	9 (30%)	10 (58,8%)	0,01*
Гем/значимое (>50%) стенозирование КА	0,3 [0;2]	2,9 [1;6]	0,00*
Стаж ИБС более 1 года, абс.(%)	10 (33,3%)	12 (70,6%)	0,02*
Фракция выброса ЛЖ при выписке	58,1% [20;69]	52,8% [36;63]	0,04
Эритроциты, x 10 <sup>12</sup> /л	5,0 [4,1;5,6]	4,6 [3,3; 5,3]	0,002*
Гемоглобин, г/л	149,1 [124;178]	145,3 [117;161]	0,04*
НЛИ	2,7±2,00	4,0±2,20	0,005*

**3.2. Показатели гемограммы, липидного обмена, основных биохимических показателей, а также ангиографические характеристики и данные ультразвукового исследования сердца пациентов в группах сравнения.**

Общий анализ крови, стандартный тест, выполняемый в рамках обследования пациентов с инфарктом миокарда, представлял для нас интерес с точки зрения показателей так называемой «красной» крови, а также с точки зрения системного воспалительного ответа с учетом варианта поражения коронарного русла. В отличие от результатов, полученных на ретроспективном

этапе, при увеличении мощности выборки достоверная разница по количеству эритроцитов и гемоглобина в группах нивелировалась (Таблица 5). Данный Таблица 5 – Сравнительная характеристика показателей гемограммы в группах

Параметры	ФЗКК (N=60)	ИМПСТ (N=39)	P
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,96 [4,76; 5,2]	4,97 [4,6; 5,3]	0,67
Гемоглобин, г/л	150,7 [145,5; 157]	149,0 [140; 155]	0,19
Цветовой показатель	0,9 [0,88; 0,95]	0,9 [0,86; 0,95]	0,90
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	227,2 [182; 259]	249,4 [204; 301]	0,04*
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	8,3 [6,5; 9,25]	10,97 [8,4; 12,9]	0,00004*
Базофилы, абс.	0,01 [0; 0]	0,01 [0; 0]	0,65
Базофилы, %	0,15 [0; 0]	0,09 [0; 0]	0,58
Эозинофилы, абс.	0,09 [0; 0,17]	0,14 [0; 0,28]	0,17
Эозинофилы, %	1,17 [0; 2]	1,37 [0; 2,0]	0,53
Нейтрофилы, абс.	5,3 [3,6; 5,9]	7,8 [5,9; 10,4]	0,000002*
Лимфоциты, абс.	2,3 [1,83; 2,63]	2,3 [1,6; 2,8]	0,87
Лимфоциты, %	29 [23; 36,5]	21,95 [14; 28]	0,000462*
НЛИ	2,7 [1,5; 2,9]	3,95 [2,3; 5,2]	0,00049*
ТЛИ	112,5 [76,0; 132,2]	123,2 [87,3; 153,6]	0,14
Моноциты, абс.	0,6 [0,45; 0,74]	0,8 [0,5; 0,9]	0,01
Моноциты, %	7,6 [6,0; 9,0]	7,1 [6,0; 9,0]	0,21
Моноциты/ЛПВП, абс.	0,51 [0,13; 1,93]	0,69 [0,53; 0,80]	0,0005*
СОЭ, мм/ч	9,9 [4,0; 12,5]	11,5 [4,0; 15,0]	0,54

Примечание. \* - достоверные отличия ( $p < 0,05$ , критерий Mann-Whitney) описаны в тексте. НЛИ – нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, ТЛИ – тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс

факт не позволяет отныне говорить о сгущении крови, как одной из возможных причин формирования Y-феномена. С другой стороны, у пациентов с классическим атеротромбозом КА в периферической крови установлено более высокое содержание тромбоцитов ( $249,4 [204; 301] \times 10^9/\text{л}$  против  $227,2 [182; 259] \times 10^9/\text{л}$ ,  $p=0,04$ ) и лейкоцитов ( $10,97 [8,4; 12,9] \times 10^9/\text{л}$  против  $8,3 [6,5; 9,25] \times 10^9/\text{л}$ ,  $p=0,00004$ ).

При этом, внутри лейкоформулы, напротив, пациенты с ИМ 1 типа отличались достоверно более высоким абсолютным количеством нейтрофилов ( $p=0,000002$ ) и лимфоцитов в процентном соотношении ( $p=0,000462$ ). По абсолютному числу лимфоцитов значимых межгрупповых отличий не получено ( $p=0,87$ ). При отсутствии достоверной разницы в группах по ТЛИ, значимое различие установлено по НЛИ: у больных с классическим атеротромбозом КА это значение составило  $3,95 [5,2; 2,2]$ , а у пациентов с Y-феноменом  $2,7 [1,5; 2,9]$ ,  $p=0,00049$ . Закономерно более низким в первой группе оказался и показатель отношения абсолютного числа моноцитов к уровню ЛПВП ( $p=0,0005$ ).

Помимо параметров гемограммы, в группах сравнения был проведен анализ биохимической панели, включая показатели липидного обмена, а также триглицерид-глюкозный индекс, как маркер инсулинорезистентности. Сравнительная характеристика этих показателей представлена в таблице 6. У всех пациентов, независимо от того, к какой группе наблюдения они принадлежали, были выявлены нарушения липидного состава сыворотки крови. Дислипидемия носила однонаправленный характер, то есть увеличивались проатерогенные и снижались антиатерогенные фракции. Наиболее выражены эти изменения были у обследуемых с коронарным атеротромбозом: так, уровень ЛПВП составил  $1,06 [0,9; 1,24]$  ммоль/л против  $1,29 [0,94; 1,47]$  ( $p=0,038$ ), тогда как концентрация ЛПНП -  $3,5 [2,9; 3,9]$  ммоль/л против  $2,99 [2,39; 3,38]$  ммоль/л ( $p=0,0088$ ).

Следует отметить, что значимых отличий по ТГИ между группами не получено, что делает вклад инсулинорезистентности в формирование той или

иной из исследуемых форм ИМ маловероятным.

Что касается стандартной биохимической панели, группы существенно различались по содержанию сердечного тропонина: так, в группе с  $Y$ -феноменом его уровень был более, чем в 2 раза ниже, чем у пациентов с тромбозом КА (2,04 [0,0; 0,06] нг/мл против 4,82 [0,04; 1,5] нг/мл,  $p=0,000012$ ).

**Таблица 6 – Сравнительная характеристика показателей липидограммы и триглицерид-глюкозного индекса в группах**

Параметры	ФЗКК (N=60)	ИМпСТ (N=39)	P
ОХС, ммоль/л	5,1 [4,3; 5,5]	5,2 [4,5; 5,6]	0,32
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,29 [0,94; 1,47]	1,06 [0,9; 1,24]	0,038*
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,99 [2,39; 3,38]	3,5 [2,9; 3,9]	0,0088*
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,9 [0,45; 0,95]	0,72 [0,49; 0,83]	0,79
ТГ, ммоль/л	1,65 [0,99; 2,08]	1,56 [1,07; 1,81]	0,78
ТГИ	1,27 [1,06; 1,86]	1,49 [1,12; 1,86]	0,49

Примечание. \* - достоверные отличия ( $p<0,05$ , критерий Mann-Whitney) описаны в тексте, ТГИ – триглицерид-глюкозный индекс.

Аналогично группы различались и по содержанию креатинфосфокиназы-МВ (25,6 [7,5; 27,5] ЕД/л против 51,99 [11; 43] ЕД/л,  $p=0,015$ ) (таблица 7). Данные различия, на наш взгляд, абсолютно закономерны и связаны с большей тяжестью повреждения при обструкции коронарной артерии. Получена также достоверная разница по уровню глюкозы крови у пациентов с ИМпСТ, обусловленным классическим атеротромбозом КА ( $p=0,0020$ ). При отсутствии каких-либо анамнестических данных по наличию сахарного диабета и других нарушений углеводного обмена у пациентов, вошедших в исследование, мы рассматриваем данное обстоятельство с точки зрения стресс-индуцированного повышения выработки гормонов коры надпочечников, обладающих контринсулярным

эффектом.

**Таблица 7 – Сравнительная характеристика основных биохимических показателей в группах**

Параметры	ФЗКК (N=60)	ИМпСТ (N=39)	P
Тропонин, нг/мл	2,04 [0,0; 0,06]	4,82 [0,04; 1,5]	0,000012*
КФК-МВ, ЕД/л	25,6 [7,5; 27,5]	51,99[11; 43]	0,015*
АСТ, ЕД/л	56,3 [19,25; 41,05]	72,5 [21,6; 90,2]	0,22
АЛТ, ЕД/л	45,2 [24,0; 58,5]	54,5 [24,0; 50,1]	0,86
Глюкоза, ммоль/л	6,1 [5,4; 6,3]	6,6 [5,8; 7,3]	0,0020*
Креатинин, мкмоль/л	85,6 [75,5; 92,9]	93,63 [72,1; 103]	0,56
СКФ, мл/мин	99,23 [88,5; 109,33]	93,76 [81,0; 114,0]	0,46
Общий белок, г/л	75,49 [68,6; 80,8]	75,36 [71,6; 78,8]	0,81

Примечание. \* - достоверные отличия ( $p < 0,05$ , критерий Mann-Whitney) описаны в тексте.

Основные эхокардиографические показатели пациентов, вошедших в группы сравнения, представлены в таблице 8.

**Таблица 8 – Сравнительная характеристика основных эхокардиографических показателей у пациентов в группах**

Параметры	ФЗКК (N=60)	ИМпСТ (N=39)	P
МЖП, мм	11,4 [10,0; 13,0]	12,3 [11,0; 13,0]	0,24
ЗСЛЖ, мм	10,8 [10,0; 12,0]	10,9 [10,0; 12,0]	0,9
ИММЛЖ	109,39 [98; 120]	115,75 [87,5; 134,0]	1,0
ФВ, %	58,3 [55; 62,5]	52,4 [48,0; 58,0]	0,000068*
КДО, мл	112,9 [96,5; 125]	121,4 [106,0; 137,0]	0,08
КСО, мл	47,35 [38,0; 55,0]	60,1 [48,0; 73,0]	0,000229*
КДР, мм	47,45 [44,0; 49,5]	49,1 [44,0; 51,0]	0,13

Примечание. \* - достоверные отличия ( $p < 0,05$ , критерий Mann-Whitney) описаны в тексте.

При проведении эхокардиографического исследования в группе пациентов с ФЗКК медиана фракции выброса левого желудочка оказалась значимо выше (58,3 [55; 62,5] % против 52,4 [48,0; 58,0] %,  $p=0,000068$ ) при более низких показателях конечного систолического объема (47,35 [38,0; 55,0] мл против 60,1 [48,0; 73,0] мл,  $p=0,000229$ ). Данные результаты не противоречат установленным ранее биохимическим отличиям по уровню маркеров некроза миокарда в группах. Тяжесть повреждения закономерно сказывается на систолической функции левого желудочка. Следует, однако, отметить, что несмотря на различную степень миолиза, по частоте встречаемости острой левожелудочковой недостаточности группы были сопоставимы.

Подробная ангиографическая характеристика пациентов, вошедших в исследование, включая осложнения процедуры, представлена в таблице 9.

**Таблица 9 – Сравнительная ангиографическая характеристика, включая осложнения ЧКВ, в группах**

Параметры	ФЗКК (N=60)	ИМпST (N=39)	P
Сосудистый доступ: лучевой, абс. (%)	60 (100)	35 (89,7)	0,19
бедренный, абс. (%)		4 (10,3)	
Кальциноз, абс. (%)	1 (1,7%)	6 (15,4%)	0,13
Миокардиальный мост, абс. (%)	11 (18,3%)	7 (17,9%)	0,97
Спазм КА	6 (10,0%)	13 (33,3%)	0,04*
Введение нитратов интракоронарно, абс. (%)	8 (13,3%)	15 (38,5%)	0,035*
Тип кровообращения, абс. (%):			
правый	45 (75%)	27 (69,2%)	
левый	3 (5%)	4 (10,3%)	

смешанный	12 (20%)	8 (20,5%)	
Ствол ЛКА, абс.(%)	1 (1,7%)	3 (7,7%)	-
ПМЖА п/3	4 (6,7%)	27 (69,2%)	0,11
ПМЖА с/3	24 (40%)	28 (71,8%)	0,59
ПМЖА д/3	2 (3,3%)	6 (15,4%)	0,29
МВ	0 (0%)	2 (5,1%)	-
ОА п/3	0 (0%)	8 (20,5%)	-
ОА с/3	3 (5%)	11 (28,2%)	0,04
ОА д/3	4 (6,7%)	9 (23,1%)	0,01*
ПКА п/3	4 (6,7%)	9 (23,1%)	0,41
ПКА с/3	6 (10,0%)	17 (43,6%)	0,04*
ПКА д/3	4 (6,7%)	7 (17,9%)	0,23
Число пораженных КА	0 [0; 1] 0 – 35 1 – 17 2 – 4 3 – 4	2 [1; 3] 0 – 0 1 – 13 2 – 11 3 – 15	0,000*
Кровоток, TIMI	2,05±0,39	1,28±0,97	0,000462*
ЧКВ, абс. (%)	2 (3,3%)	32 (82,1%)	0,00*
Гематома, абс. (%)	1 (1,7%)	0	0,89
НРС, абс. (%)	0 (0)	0 (0)	-
ИМ, связанный с процедурой, абс. (%)	0 (0)	0 (0)	-
Инсульт/ТИА, абс. (%)	0 (0)	0 (0)	-
Диссекция КА, абс. (%)	0 (0)	0 (0)	-
Тромбоз КА, абс. (%)	0 (0)	0 (0)	-
Эмболия КА, абс. (%)	0 (0)	6 (15,4%)	0,20

Примечание. \* - достоверные отличия ( $p < 0,05$ , критерий Mann-Whitney) описаны в тексте.

Группы были сопоставимы по количеству выявленных миокардиальных мостов ( $p=0,97$ ). Типы коронарного кровообращения в процентном соотношении в группах были примерно одинаковыми, однако выявлена тенденция к более частому поражению ствола ЛКА в группе с ИМ 1 типа.

Число пораженных коронарных артерий пациентов с разными ангиографическими феноменами закономерно отличалось ( $p=0,000$ ), что связано с выполнением условий дизайна исследования. Упомянутые в таблице единичные случаи двух- и трехсосудистого поражения в первой группе подразумевают выявление начальных признаков атеросклероза в коронарных артериях в виде неровности контуров контрастируемого просвета с «парадоксальным» (TIMI-2 или количество кадров  $>27$ ) замедлением кровотока. Нами также были проанализированы в сравнительном аспекте варианты поражения отдельных коронарных артерий на их протяжении. Установлена значимо большая частота встречаемости дистального поражения огибающей артерии и средней трети правой коронарной артерии во второй группе ( $p=0,01$  и  $p=0,04$  соответственно).

Следует отметить, что в ходе выполнения диагностических коронароангиографий гораздо реже наблюдался спазм эпикардиальных артерий у пациентов с ФЗКК (6 случаев, что составляло 10% от общего числа исследуемых), против 13 случаев катетер-ассоциированного коронароспазма у больных с классическим атеротромбозом венечных артерий, 33,3 % от общего числа исследований ( $p=0,04$ ). Упомянутое осложнение, в первую очередь, было обусловлено выбором расходного материала (так, у больных с ФЗКК в 96,7% не требовалось выполнения ургентного ЧКВ, следовательно, диаметр единственного диагностического катетера с атравматичным рабочим кончиком не превышал 1,67 мм, напротив, у пациентов с атеротромбозом эпикардиальной артерии в 82,1% случаев выполнялось то или иное спасительное вмешательство, что, соответственно, требовало замены рабочего катетера на специализированные гайд-катетеры диаметром 2 мм или 2,3 мм), во-вторых, во второй группе обследуемых применялись различные типы

инвазивного внутрисосудистого инструментария и имплантируемые устройства (коронарные проводники, баллонные и/или аспирационные катетеры, интралюминарные датчики, стенты), нередко принималось решение в пользу более агрессивного подхода ЧКВ. Как следствие, инструмент-ассоциированный спазм КА служил причиной либо интракоронарного введения вазодилататоров (15 (38,5%) у пациентов с тромбозом КА против 8 (13,3%) у пациентов с ФЗКК,  $p=0,035$  соответственно), либо конверсии сосудистого доступа с правого радиального на правый феморальный (потребовалось только у четырех мужчин с классическим тромбозом КА). Кроме вышеуказанного, дефицит коронарного кровотока определялся в обеих группах обследуемых, однако, в группе с ФЗКК средняя скорость кровотока по эпикардальным КА была выше ( $2,05\pm 0,39$  против  $1,28\pm 0,97$ ,  $p=0,000462$ ).

У пациентов, вошедших в исследование, проведение диагностической КАГ не сопровождалось серьезными осложнениями ни в одной из групп, эмболия дистального русла выявлена у 6 человек во второй группе.

### **3.3. Корреляционный анализ полученных данных.**

Результаты корреляционного анализа представлены в таблицах, характеризующих каждую группу в отдельности. Поскольку корреляционный анализ внутри различных выборок нередко выявляет связи, не объединяемые причинно-следственными закономерностями, либо предполагающие влияние третьего фактора на два сравниваемых признака, мы опустили подобные корреляции при дальнейшем описании. Кроме того, нами были исключены также связи, отражающие очевидные, вполне ожидаемые закономерности, например, внутри лейкоцитарной формулы или липидограммы.

В первой группе выявлено большое количество корреляций средней силы между изучаемыми параметрами (таблица 10).

Пациенты с ФЗКК имеют отрицательную связь между ИМТ и уровнем ЛПВП, напротив, прямую корреляцию с ТГ и ТГИ. Параметры воспаления тесно связаны с уровнем глюкозы и ЛПНП, что, в целом, формирует

неблагоприятный метаболический профиль для прогрессирования и дестабилизации атеросклероза.

Во второй группе также установлены корреляции средней силы между некоторыми изучаемыми параметрами (таблица 11). Выявлено меньшее число

Таблица 10 – **Взаимосвязи между изучаемыми параметрами у пациентов с ФЗКК**

Корреляция	Сила корреляции, R	p
ИМТ ↔ ЛПВП	- 0,4	0,002
ИМТ ↔ ТГ	0,42	0,0007
ИМТ ↔ ТГИ	0,45	0,0004
ОХС ↔ КФК-МВ	0,27	0,04
ТГИ ↔ Тромбоциты	0,27	0,03
ТГИ ↔ Лимф.абс.	0,26	0,048
ЛПНП ↔ Пал.нейтр. абс.	0,26	0,048
Лейкоциты ↔ глюкоза	0,34	0,0078
Пал.нейтр. ↔ тропонин	0,30	0,02
Сегм.нейтр. ↔ о.белок	0,32	0,01
Сегм.нейтр. ↔ глюкоза	0,29	0,03
Моноциты абс. ↔ АЛТ	0,30	0,02
Нейтрофилы абс. ↔ глюкоза	0,28	0,03
ФВ ↔ тропонин	- 0.32	0,01
ИММЛЖ ↔ ТИМІ	-0,57	0,01
ФВ ↔ ТИМІ	0,26	0,04
КДР ↔ ТИМІ	0,30	0,02
Возраст ↔ тромбоциты	0,31	0,02
Возраст ↔ глюкоза	0,34	0,008

корреляций в сравнении с первой группой, однако, следует отметить ряд связей между показателями, маркирующими тяжесть некроза кардиомиоцитов и степень системной воспалительной реакции, а также тесную прямую связь

между возрастом и поражением правой коронарной артерии, которое в этой группе встречалось достоверно чаще по данным сравнительного анализа.

Таблица 11 – **Взаимосвязи между изучаемыми параметрами у пациентов второй группы.**

Корреляция	Сила корреляции, R	p
КФК-МВ ↔ пал.нейтр.	0,47	0,003
КФК-МВ ↔ нейтрофилы крови	0,36	0,03
НЛИ ↔ КФК-МВ	0,40	0,01
Лейкоциты крови ↔ КФК-МВ	0,36	0,03
АСТ ↔ пал.нейтр.	0,35	0,03
Тропонин ↔ моноциты крови	0,38	0,02
Тропонин ↔ Пал.нейтр. абс.	0,42	0,008
Возраст ↔ поражение ПКА	0,70	0,0018
Спазм ↔ ФВ	- 0,35	0,03

Примечание. – ПКА – правая коронарная артерия, НЛИ – нейтрофильно-лимфоцитарный индекс

**Резюме.** Таким образом, поскольку анализ частоты встречаемости ФЗКК у мужчин молодого возраста ранее не предпринимался в условиях отдельного РСЦ, мы сочли наиболее целесообразным дать поэтапную оценку клинико-ангиографических и медико-социальных факторов поступающих пациентов. Ретроспективный этап позволил установить долю таких мужчин среди поступивших за 3 последовательных года, а также выявить некоторые особенности, часть из которых в дальнейшем, на проспективном этапе нивелировалась. В сравнении данных двух этапов продолжает проследиваться значимо более высокий процент курящих во второй группе и, как следствие, большее число больных с ХОБЛ. Тогда как по ИМТ, отягощенной наследственности и употреблению алкоголя, показателям «красной» крови группы сравнения второго этапа не различаются.

Что касается результатов сравнительного и корреляционного анализа пациентов, вошедших в проспективный этап, следует отметить, что среди

параметров рутинного лабораторно-инструментального обследования нами не было установлено отчетливых патогенетических особенностей, отличающих пациентов с ИМ с классическим атеротромбозом от пациентов с ФЗКК на ангиограмме. Представители обеих групп имеют неблагоприятный липидный профиль, прослеживается закономерная 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.

В этой связи представляется целесообразным дальнейший поиск возможных причин формирования той или иной ангиографической картины при ИМпСТ на ЭКГ у мужчин молодого возраста.

Результаты, представленные в данной главе, были ранее опубликованы в следующих изданиях:

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. 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.
3. 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.
4. **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.
5. **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.

## ГЛАВА 4. ВЫРАЖЕННОСТЬ ДЕПРЕССИИ И АНДРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА У МУЖЧИН МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ИМпST НА ЭКГ С УЧЕТОМ АНГИОГРАФИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ

Поскольку в качестве патофизиологической концепции при развитии Y-синдрома принята гипотеза о повышенном сопротивлении коронарного микрососудистого русла в покое, в основе этого явления может лежать дисфункция эндотелиальных клеток [61, 109]. С другой стороны, имеется большое количество доказательств того, что эректильная дисфункция (ЭД) ассоциирована с ранним проявлением ИБС, и ее можно рассматривать как сигнал об имеющемся у пациента сердечно-сосудистом заболевании. Дисфункция эндотелия может служить в таких случаях объединяющей платформой [10, 87]. Работы по изучению ЭД при Y-синдроме практически не встречаются. В этой связи предпринятое исследование, с одной стороны, было посвящено оценке классических ФР у мужчин молодого возраста в зависимости от ангиографической картины, с другой – оценке симптомов андрогенодефицита, причем, с преодолением субъективности анкетного подхода путем изучения содержания половых гормонов в крови.

**4.1. Результаты гормонального обследования пациентов в группах и данных, полученных в ходе анкетирования.** Суммарно результаты анкетирования с использованием опросников МИЭФ, AMS и шкалы Бека в группах представлены на рисунках ниже.

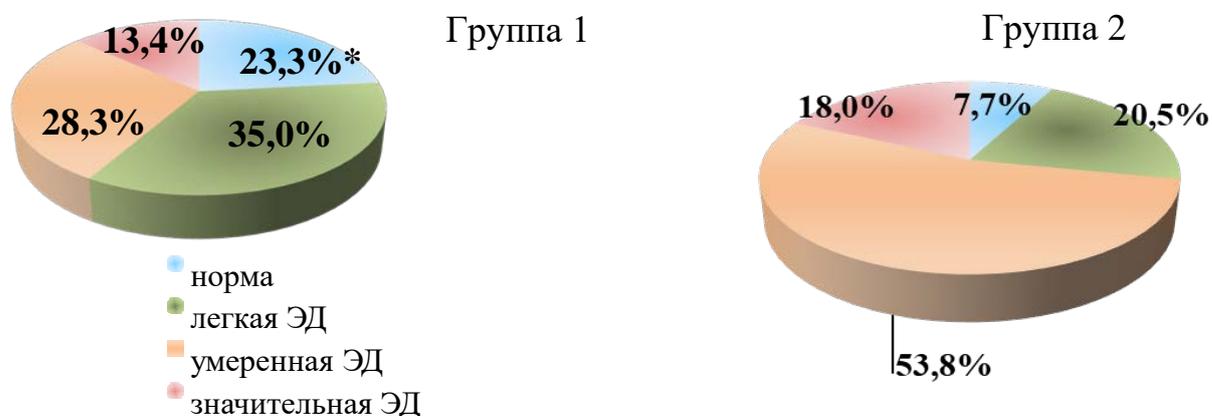


Рисунок 3 – Выраженность эректильной дисфункции в группах по данным опросника МИЭФ-5; \* - значимые различия,  $p < 0,05$

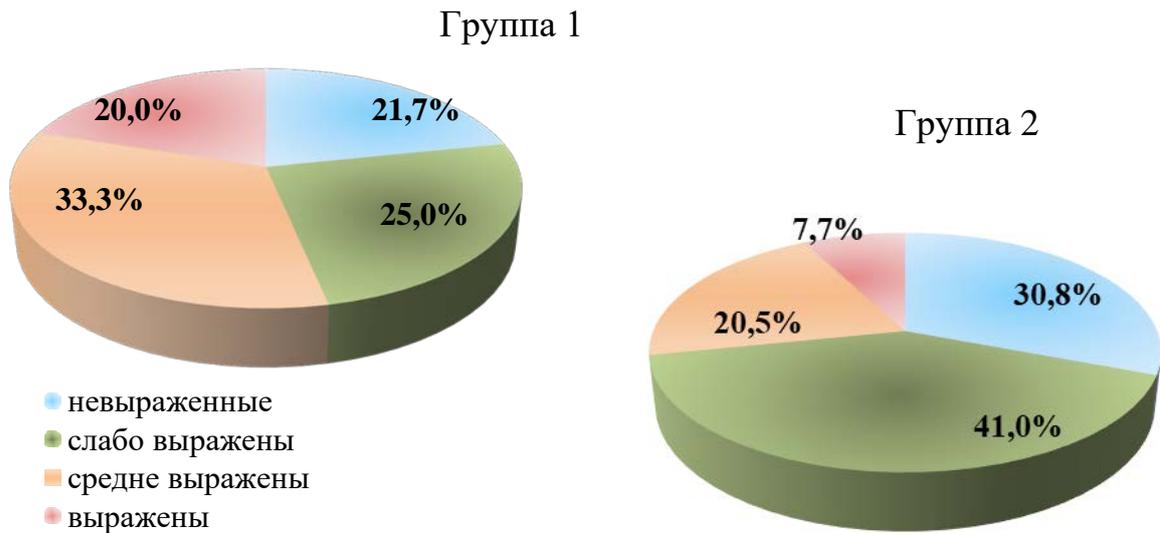


Рисунок 4 – Выраженность симптомов андрогенодефицита в группах по данным опросника AMS

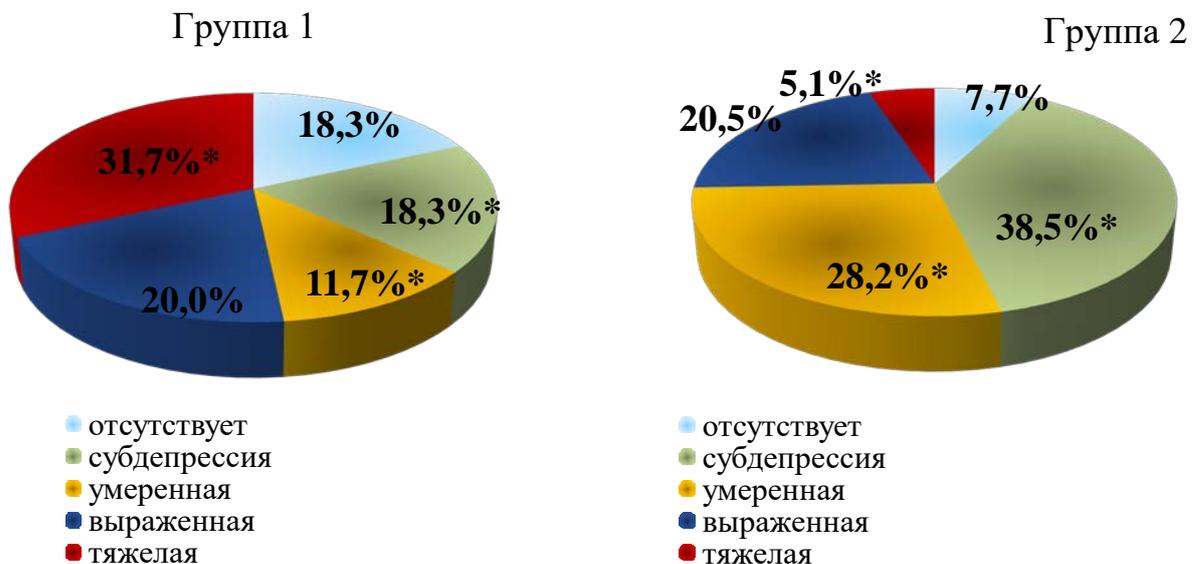


Рисунок 5 – Выраженность симптомов депрессии по данным шкалы Бека в группах; \* - значимые различия,  $p < 0,05$

При обработке данных опросника МИЭФ-5 установлено, что в первой группе преобладала ЭД легкой степени (35%), ЭД отсутствовала у 23,3% опрошенных, выраженные нарушения отмечены в 13,4% случаев. Во второй группе ЭД отсутствовала у 7,7% ( $p=0,03$ ), а к категории легкой степени относились 20,5% опрошенных. У 53,8% отмечена ЭД умеренной степени.

Указанные различия достигали достоверности при сравнении долей с отсутствием ЭД ( $p=0,03$ ), в других категориях значимых отличий не выявлено. В целом, по количеству баллов установлено значимое межгрупповое отличие: 16,5 [13; 20] против 14,2 [11; 16] соответственно ( $p=0,009$ ).

Интенсивность симптомов андрогенодефицита по шкале AMS в данной возрастной когорте в целом, в группах достоверно различалась со значимым преобладанием в первой группе ( $p=0,01$ ). Максимальное количество мужчин в первой группе относились к категории средневыраженного и выраженного андрогенодефицита, во второй – к категории слабо выраженного и невыраженного.

Отсутствие депрессивных симптомов выявлено у 18,3% опрошенных в первой группе и у 7,7% опрошенных во второй группе ( $p=0,37$ ). Отсутствие достоверности, вероятно, связано с малым числом наблюдений во второй группе. Доля мужчин с субдепрессией составила 18,3%, с умеренной депрессией – 11,7%, с выраженной депрессией – 20% и с тяжелой депрессией – 31,7% в первой группе. Во второй группе соответственно фиксировали 38,5%, 28,2%, 20,5% и 5,1%. Значимые отличия получены при сравнении в категории субдепрессии, умеренной и тяжелой депрессии ( $p=0,03$ ,  $p=0,04$  и  $p=0,02$  соответственно). В целом, группы также значимо различались по числу набранных баллов, большее число было у пациентов с ФЗКК ( $p=0,03$ ).

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 12). Исследование выполнено на третьи сутки не случайно, мы посчитали, что это время, которое уже не может считаться острым стрессом и влиять на уровень кортизола в крови. К тому же, пациенты находились в равных условиях и имели сопоставимый исходный фон.

Установленные в ходе первичной статистической обработки закономерности послужили поводом для более детального изучения пациентов, вошедших в группы сравнения, с точки зрения оценки

взаимосвязей и значимых отличий в подгруппах мужчин, соответствующих критериям андрогенодефицита и не имеющих его.

Таблица 12 – **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>

#### **4.2. Сравнительная характеристика пациентов в группах в зависимости от наличия или отсутствия признаков андрогенодефицита.**

Согласно «Рекомендациям по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин» от 2021 г. [19] и проекту «Синдром гипогонадизма у мужчин» [35], пороговым значением, позволяющим разграничить норму и потенциальный дефицит тестостерона, следует считать 12,1 нмоль/л для общего тестостерона сыворотки крови (уровень 2b, степень А). При уровне общего тестостерона от 8 до 12 нмоль/л целесообразно определить глобулин, связывающий половые стероиды (уровень 2b, степень А), с дальнейшим расчетом уровня свободного тестостерона, нижняя граница нормы которого по данным различных источников составляет 225-250 пмоль/л, но большинством исследователей предлагается величина 243 пмоль/л.

Исходя из рекомендованной точки разделения 12,1 нмоль/л по уровню тестостерона, было установлено, что доля мужчин с андрогенодефицитом в первой группе составила 63,3% (38 человек), во второй – 69,2% (27 человек) без достижения значимости отличия. В целом, также обращает внимание, что

среднее значение уровня тестостерона во второй группе попадает в категорию андрогенодефицита, тогда как в первой группе сохраняется в пределах нормы.

При сравнении групп с учетом факта снижения уровня тестостерона менее порогового значения группы отличались между собой только по баллам AMS ( $p=0,007$ ), при сохраненном уровне тестостерона – только по баллам МИЭФ-5 ( $p=0,02$ ) (рисунок 6).

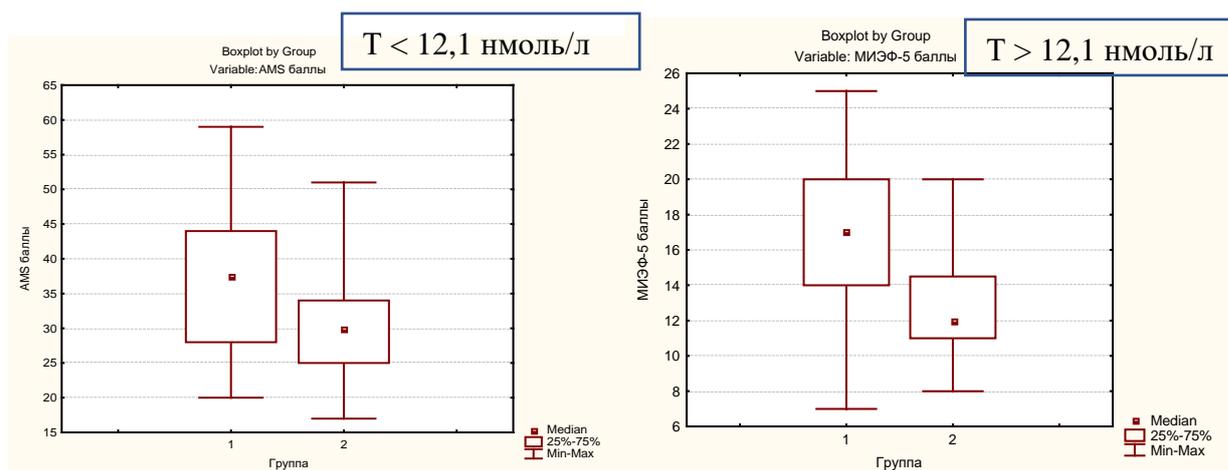


Рисунок 6 – Сравнение результатов опроса в группах с учетом уровня тестостерона

Сравнительный анализ результатов анкетирования и изучения уровня гормонов в сыворотке крови позволил констатировать субъективность, присущую оценке пациентами своего состояния (рисунок 7). Так, в первой группе, по данным AMS, 78,3% пациентов имели симптомы различной степени выраженности, а во второй группе – 80% опрошенных. Тогда как по результатам лабораторного обследования доля пациентов с критериями андрогенодефицита в первой группе снижалась до 63,3%, а во второй – до 69,2%. С другой стороны, из 47 человек в первой группе, имевших симптомы различной степени выраженности по AMS, у 17 уровень тестостерона оказался в пределах нормы, из 27 человек во второй группе с положительным результатом по вопроснику - у 8 уровень тестостерона также был в норме (рисунок 8).

Анализ в подгруппах пациентов, не предъявлявших жалоб, связанных с андрогенодефицитом, выявил схожую тенденцию: так, в первой группе из 13

«AMS-негативных» у 8 уровень тестостерона оказался низким, во второй группе – из 12 – у 8 (рисунок 9).

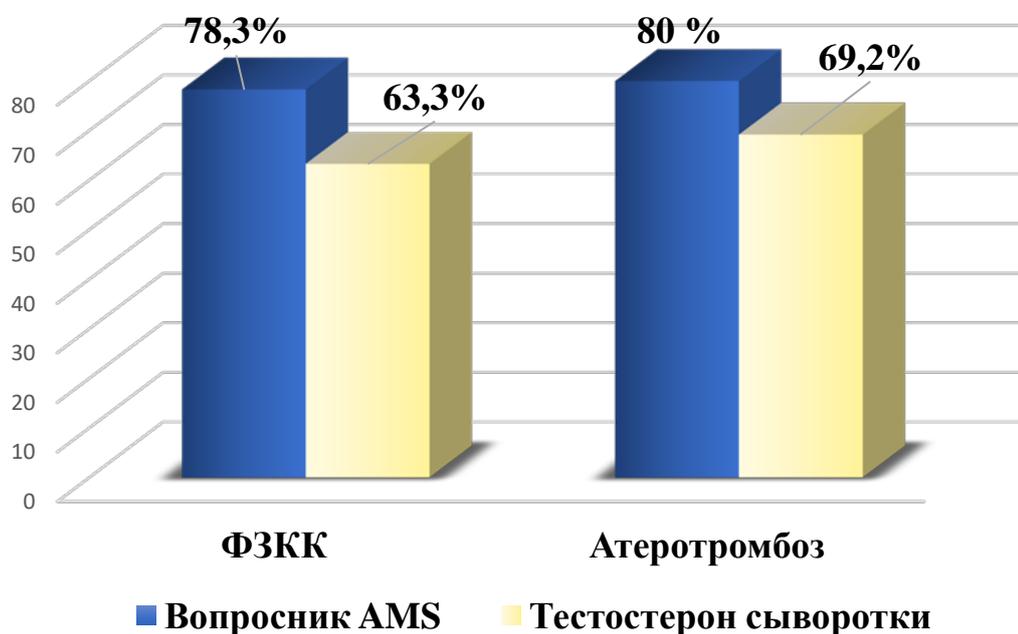


Рисунок 7 – Частота выявления симптомов андрогенодефицита по вопросу AMS в сравнении с результатами лабораторного обследования

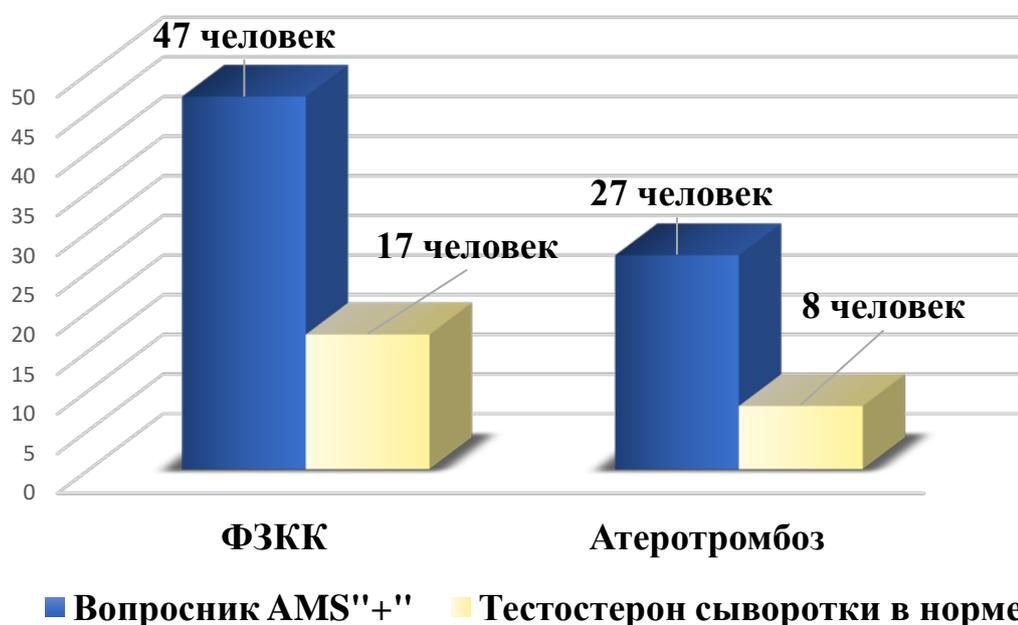


Рисунок 8 – Частота отсутствия лабораторного андрогенодефицита в сравнении с результатами по вопросу AMS

При сравнении лабораторных показателей в первой группе у пациентов с нормальным и сниженным уровнем тестостерона были получены следующие результаты (таблица 13): во-первых, гормональный фон существенно не влиял на параметры липидограммы; во-вторых, следует отметить, что пациенты с андрогенодефицитом значительно отличались по количеству лейкоцитов в периферической крови ( $p=0,04$ ). Отличие это возникало за счет острофазовых компонентов лейкоформулы, а также числа моноцитов ( $p=0,02$ ) и при расчете НЛИ ( $p=0,04$ ). При проведении данного субанализа впервые в работе установлены значимые отличия по уровню креатинина и расчетной СКФ ( $p=0,04$  и  $p=0,02$  соответственно).

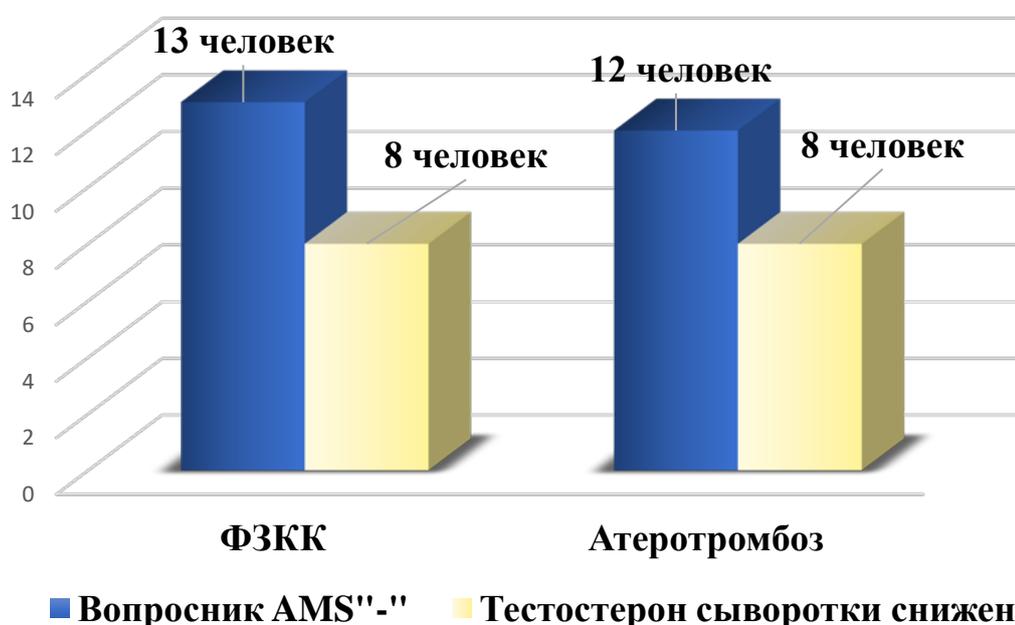


Рисунок 9 – Частота выявления лабораторного андрогенодефицита в сравнении с негативными результатами по вопросу AMS

Таблица 13 – Лабораторные характеристики пациентов с ФЗКК с учетом андрогенодефицита

Показатели	ФЗКК с андрогенодефицитом (N=38)	ФЗКК без андрогенодефицита (N=22)	p
ОХС, ммоль/л	4,9 [4,3; 5,5]	5,0 [4,4; 5,6]	0,64
ЛПВП, ммоль/л	1,2 [0,9; 1,3]	1,2 [1,0; 1,5]	0,71

ЛПНП, ммоль/л	3,0 [2,4; 3,4]	3,0 [2,1; 3,4]	0,69
ТГ, ммоль/л	1,3 [1,0; 1,9]	1,3 [0,8; 2,3]	0,96
ТГИ	1,4 [1,1; 1,8]	1,3 [1,0; 1,9]	0,8
Количество лейкоцитов в ОАКх10 <sup>9</sup>	7,0 [6,2; 8,1]	8,9 [7,3; 11,9]	<b>0,004</b>
Палочкоядерные нейтрофилы, абс.х10 <sup>9</sup>	0,08 [0,06; 0,15]	0,15 [0,09; 0,3]	<b>0,003</b>
Сегментоядерные нейтрофилы, абс.х10 <sup>9</sup>	4,2 [3,2; 5,1]	5,4 [4,3; 6,7]	<b>0,004</b>
Моноциты, абс.х10 <sup>9</sup>	0,6 [0,4; 0,7]	0,7 [0,6; 0,9]	<b>0,02</b>
НЛИ	1,9 [1,3; 2,5]	2,3 [1,9; 4,8]	<b>0,04</b>
Моноциты/ЛПВП	0,5 [0,3; 0,6]	0,5 [0,4; 0,7]	0,3
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	89,2 [77,7; 94,6]	80,4 [73,9; 88,6]	<b>0,04</b>
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	94,5 [86; 103]	103,5 [90,0; 114,0]	<b>0,02</b>

Что касается параметров эхокардиографического исследования, результатов гормонального профиля и данных вопросников, достоверные отличия в зависимости от уровня тестостерона у пациентов с ФЗКК не выявлены.

Несколько другие отличия установлены во второй группе, при наличии классического атеротромбоза с учетом уровня тестостерона (таблица 14).

В первую очередь, подгруппы значительно отличались по уровню ЛПВП в сыворотке крови ( $p=0,03$ ). Напротив, существенной разницы по показателям ОАК, биохимическим и эхокардиографическим тестам не выявлено. Следует отметить, что в отсутствии андрогенодефицита пациенты набирали большее количество баллов по шкале Бека ( $p=0,01$ )

Следующим этапом исследования стал сравнительный анализ пациентов с ФЗКК и андрогенодефицитом с пациентами второй группы, также имеющими лабораторно установленный андрогенодефицит (таблица 15).

Таблица 14 – Лабораторные характеристики пациентов с классическим атеротромбозом с учетом андрогенодефицита

Показатели	Классический атеротромбоз с андрогенодефицитом (N=27)	Классический атеротромбоз без андрогенодефицита (N=12)	p
ОХС, ммоль/л	5,2 [4,6; 5,9]	4,9 [4,2; 5,5]	0,4
ЛПВП, ммоль/л	0,9 [0,8; 1,2]	1,2 [1,0; 1,3]	<b>0,03</b>
ЛПНП, ммоль/л	3,5 [3,0; 3,9]	3,1 [2,6; 3,8]	0,2
ТГ, ммоль/л	1,5 [1,2; 1,8]	1,2 [0,9; 2,0]	0,3
ТГИ	1,6 [1,3; 1,9]	1,4 [0,9; 1,8]	0,3
Баллы по шкале Бека	13,0 [11; 19]	19,0 [15; 23,5]	<b>0,01</b>

Выявлено значимо более высокое содержание ЛПВП в первой группе ( $p=0,02$ ), более выраженная лейкоцитарная реакция во второй группе (в виде более высокого общего количества лейкоцитов, включая сегментоядерные нейтрофилы и моноциты, НЛИ). Тяжесть некроза миокарда и, как следствие, потеря систолической функции также были значимо выше во второй группе. Курение, как фактор риска, имел большее значение для пациентов второй группы: доля курящих была существенно выше, равно как и количество выкуриваемых в день сигарет. Следует отметить, что поражение средней трети ПКА и дистальной части ОА было значительно более выраженным в группе с классическим атеротромбозом.

Помимо вышеописанных наблюдений, нами была предпринята попытка сравнить пациентов 1 и 2 группы, не имеющих лабораторных критериев андрогенодефицита (таблица 16). При подобном сравнении установлены значимые отличия по уровню общего холестерина, фракции выброса левого желудочка и КСО ( $p=0,02$ ,  $p=0,02$  и  $p=0,01$  соответственно). Следует отметить, что пациенты с ФЗКК имели более длительный стаж ИБС ( $p=0,04$ ), а также более выраженную эректильную дисфункцию по данным вопросника

( $p=0,03$ ), что вполне укладывается в гипотезу о дисфункции эндотелия, как общей патогенетической платформе.

**Таблица 15 – Лабораторно-инструментальные характеристики пациентов с андрогенодефицитом и различными ангиографическими феноменами**

Показатели	ФЗКК с андрогенодефицитом (N=38)	Классический атеротромбоз с андрогенодефицитом (N=27)	p
ОХС, ммоль/л	4,9 [4,3; 5,5]	5,2 [4,6; 5,9]	0,2
ЛПВП, ммоль/л	1,2 [0,9; 1,3]	0,9 [0,8; 1,2]	<b>0,02</b>
ЛПНП, ммоль/л	3,0 [2,4; 3,4]	3,5 [3,0; 3,9]	<b>0,008</b>
ТГ, ммоль/л	1,3 [1,0; 1,9]	1,5 [1,2; 1,8]	0,5
ТГИ	1,4 [1,1; 1,8]	1,6 [1,3; 1,9]	0,4
Моноциты/ЛПВП	0,5 [0,3; 0,6]	0,7 [0,5; 0,9]	<b>0,0008</b>
Количество лейкоцитов в ОАКx10 <sup>9</sup>	7,0 [6,2; 8,1]	10,9 [8,4; 13,7]	<b>0,000002</b>
Сегментоядерные нейтрофилы, абс.х10 <sup>9</sup>	4,2 [3,2; 5,1]	7,7 [5,3; 10,5]	<b>0,00000</b>
Моноциты, абс. X10 <sup>9</sup>	0,6 [0,4; 0,7]	0,7 [0,5; 0,9]	<b>0,006</b>
НЛИ	1,9 [1,3; 2,5]	3,7 [2,4; 5,4]	<b>0,000046</b>
Тропонин, нг/мл	0,01 [0,002; 0,04]	0,06 [0,03; 1,5]	<b>0,00009</b>
КФК-МВ, ЕД/л	12,0 [7,0; 26,0]	25,0 [10,0; 44,0]	<b>0,03</b>
Глюкоза, ммоль/л	5,8 [5,5; 6,2]	6,6 [6,0; 7,5]	<b>0,007</b>
ФВ, %	59,0 [57,0; 63,0]	55,0 [48,0; 58,0]	<b>0,001</b>
КДО, мл	110,0 [96,0; 122,0]	119,0 [106; 142]	<b>0,047</b>

КСО, мл	43,0 [39,0; 49,0]	54,0 [45,0; 65,0]	<b>0,002</b>
AMS, баллы	38,0 [28; 44]	30,0 [25,0; 34,0]	<b>0,008</b>
Количество курящих, абс.(%)	18 (48,6%)	21 (75%)	<b>0,04</b>
Количество сигарет в день	0,0 [0;20]	20 [10,0; 20]	<b>0,04</b>
Поражение ПКАср, (%)	10,0 [10,0; 40,0]	72,5 [30,0; 100]	<b>0,04</b>
Поражение ОАдист (%)	15,0 [15,0; 20,0]	65,0 [42,5; 90]	<b>0,01</b>

Таблица 16 – Лабораторно-инструментальные характеристики пациентов с различными ангиографическими феноменами без андрогенодефицита

Показатели	ФЗКК без андрогенодефицита (N=22)	Классический атеротромбоз без андрогенодефицита (N=12)	p
ОХС, ммоль/л	5,0 [4,4; 5,6]	4,9 [4,2; 5,5]	<b>0,02</b>
ЛПВП, ммоль/л	1,2 [1,0; 1,5]	1,2 [1,0; 1,3]	0,8
ЛПНП, ммоль/л	3,0 [2,1; 3,4]	3,1 [2,6; 3,8]	0,8
ТГ, ммоль/л	1,3 [0,8; 2,3]	1,2 [0,9; 2,0]	0,4
ТГИ	1,3 [1,0; 1,9]	1,4 [0,9; 1,8]	0,7
Моноциты/ЛПВП	0,5 [0,4; 0,7]	0,7 [0,5; 0,8]	0,9
Тропонин, нг/мл	0,03 [0,02; 0,06]	0,45 [0,06; 2,7]	0,2
Фракция выброса,%	57,5 [53; 62]	50,5 [44,5; 56,0]	<b>0,02</b>
КСО, мл	49,0 [37,0; 60,0]	60,0 [54,0; 77,5]	<b>0,01</b>
МИЭФ, баллы	17,0 [14,0; 20,0]	12,0 [11,0; 14,5]	<b>0,03</b>
Стаж ИБС, годы	1,5 [0,0; 4,0]	0,0 [0,0; 0,0]	<b>0,04</b>

### 4.3. Корреляционный и регрессионный анализ полученных данных.

Результаты корреляционного анализа представлены в таблицах, характеризующих каждую группу в отдельности, а также с учетом наличия или отсутствия лабораторных критериев андрогенодефицита (таблица 17, 18, 19, 20).

В первой группе у мужчин с ФЗКК и андрогенодефицитом выявлено небольшое количество корреляций между изучаемыми параметрами (таблица 17).

Пациенты имеют отрицательную связь между количеством моноцитов и уровнем ЛПВП, ТГИ и уровнем ЛПВП, напротив, прямую корреляцию между ТГ и количеством лимфоцитов. Что касается влияния гормонального статуса, следует отметить обратную связь между уровнем тестостерона и количеством

Таблица 17 – **Взаимосвязи между изучаемыми параметрами у пациентов с ФЗКК и андрогенодефицитом**

Корреляция	Сила корреляции, R	p
Лимф.абс. ↔ ТГ	0,36	0,03
Мон.абс. ↔ ЛПВП	- 0,35	0,03
ЛПВП ↔ ТГИ	- 0,33	0,047
Кол-во баллов по шкале Бека ↔ кортизол	0,40	0,025
Тестостерон ↔ Число пораж.артерий	- 0,41	0,01
ССГ ↔ МЖП	0,41	0,01
ССГ ↔ ЗСЛЖ	0,35	0,03
Тестостерон ↔ глюкоза	- 0,42	0,01

пораженных артерий, а также с уровнем глюкозы. ССГ напрямую коррелировал с толщиной МЖП и ЗСЛЖ, а кортизол с количеством баллов по шкале Бека.

В этой же группе при отсутствии андрогенодефицита выявлено большее число связей, объединяющих параметры воспаления, липидного и углеводного обмена, маркеров некроза миокарда с уровнем тестостерона (таблица 18). Кроме того, тесная обратная корреляция установлена между

уровнем свободного тестостерона и процентом стенозирования ПМЖА в средней трети ( $R = -0,70$ ,  $p = 0,025$ ).

**Таблица 18 – Взаимосвязи между изучаемыми параметрами у пациентов с ФЗКК без андрогенодефицита**

Корреляция	Сила корреляции, R	p
Кол-во лейкоцитов ↔ АЛТ	0,43	0,04
Кол-во лейкоцитов ↔ глюкоза	0,58	0,005
Сегм.нейтрофилы ↔ глюкоза	0,57	0,006
Сегм.нейтрофилы ↔ тестостерон	0,49	0,02
Кол-во лимф. ↔ св.тестостерон	- 0,46	0,03
Кол-во моноцитов ↔ КФК-МВ	0,46	0,03
Кол-во моноцитов ↔ АЛТ	0,58	0,005
НЛИ ↔ тестостерон	0,51	0,02
ТГИ ↔ МЖП	0,42	0,048
ТГИ ↔ КСО	0,47	0,03
ИМТ ↔ общий белок	- 0,50	0,02
ИМТ ↔ ТГ	0,56	0,007
ИМТ ↔ ЛПВП	- 0,52	0,01
ПМЖА <sub>ср</sub> ↔ св.тестостерон	- 0,70	0,025

Меньшее число связей выявлено во второй группе при наличии и отсутствии андрогенодефицита. Обращает внимание, что большее значение имели классические факторы риска, такие как курение и уровень триглицеридов. Тем не менее, сохраняется аналогичная тенденция к взаимовлиянию уровня тестостерона, параметров воспаления и атерогенных липидных фракций (таблица 19, 20).

**Таблица 19 – Взаимосвязи между изучаемыми параметрами у пациентов с классическим атеротромбозом и андрогенодефицитом**

Корреляция	Сила корреляции, R	p
Лимф.абс. ↔ тестостерон	- 0,44	0,02

ТГ ↔ кол-во баллов по AMS	0,44	0,02
Стаж курения ↔ кол-во баллов по AMS	0,42	0,03
Стаж курения ↔ ФВ	- 0,40	0,04
Индекс пачка/лет ↔ число пораж.артерий	0,43	0,03
Кол-во сигарет/день ↔ число пораж.артерий	0,46	0,02
Курение ↔ число пораж.артерий	0,40	0,04

Таблица 20 – Взаимосвязи между изучаемыми параметрами у пациентов с классическим атеротромбозом без андрогенодефицита

Корреляция	Сила корреляции, R	p
ССГ ↔ ОХС	0,62	0,03
ССГ ↔ ЛПНП	0,62	0,03
Кол-во лейкоцитов ↔ св.тестостерон	0,58	0,049
Кол-во сегм нейтр ↔ св.тестостерон	0,60	0,04
Кол-во моноцитов ↔ св.тестостерон	0,68	0,02

При проведении моновариантного регрессионного анализа для выявления предикторной ценности отдельных показателей в развитии ФЗКК, либо классического атеротромбоза выделены следующие параметры: ЛПВП ( $\beta=-0,33$ ,  $F=7,4$ ,  $p=0,008$ ,  $R^2=0,37$ ), возраст ( $\beta=0,257$ ,  $F=6,86$ ,  $p=0,01$ ,  $R^2=0,15$ ), кортизол ( $\beta=0,209$ ,  $F=4,42$ ,  $p=0,04$ ,  $R^2=0,68$ ), количество баллов по шкале Бека ( $\beta=-0,28$ ,  $F=7,96$ ,  $p=0,006$ ,  $R^2=0,44$ ), количество лейкоцитов ( $\beta=0,412$ ,  $F=19,8$ ,  $p=0,00002$ ,  $R^2=0,46$ ) и моноциты/ЛПВП ( $\beta=0,301$ ,  $F=9,64$ ,  $p=0,002$ ,  $R^2=0,45$ ). В ходе многофакторного регрессионного анализа независимую предикторную ценность утратило отношение моноциты/ЛПВП сохранили ее только ЛПВП ( $\beta=-0,30$ ,  $F=7,04$ ,  $p=0,0001$ ,  $R^2=0,37$ ), возраст ( $\beta=0,182$ ), кортизол ( $\beta=0,256$ ), количество баллов по шкале Бека ( $\beta=-0,27$ ), количество лейкоцитов ( $\beta=0,358$ ).

В ходе моновариантного и многофакторного регрессионного анализа для выявления предикторной ценности отдельных показателей в развитии ФЗКК, либо классического атеротромбоза у 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 ( $\beta=-0,41$ ,  $F=6,3$ ,  $p=0,02$ ,  $R^2=0,48$ ).

При проведении аналогичного анализа у мужчин с андрогенодефицитом выделены следующие параметры: ЛПВП ( $\beta=-0,34$ ,  $F=8,34$ ,  $p=0,005$ ,  $R^2=0,39$ ), количество сигарет/день ( $\beta=0,285$ ,  $F=5,59$ ,  $p=0,02$ ,  $R^2=0,15$ ), количество баллов по шкале Бека ( $\beta=-0,3$ ,  $F=6,4$ ,  $p=0,01$ ,  $R^2=0,47$ ), уровень КФК-МВ ( $\beta=-0,277$ ,  $F=5,23$ ,  $p=0,003$ ,  $R^2=0,68$ ) и моноциты/ЛПВП ( $\beta=0,285$ ,  $F=5,59$ ,  $p=0,02$ ,  $R^2=0,47$ ). В ходе многофакторного регрессионного анализа сохранили свою предикторную ценность только количество баллов по шкале Бека ( $\beta=-0,26$ ,  $p=0,001$ ) и моноциты/ЛПВП ( $\beta=0,258$ ,  $p=0,001$ ).

**Резюме.** Таким образом, в исследовании установлена высокая распространенность депрессии (81,7%, с преобладанием выраженной и тяжелой форм) у молодых мужчин с ИМпСТ с феноменом замедленного коронарного кровотока. В группе сравнения этот фактор риска имел меньшее значение: 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. Выявлены отличия по уровню кортизола и свободного тестостерона в группах, не коррелирующие с субъективной выраженностью симптомов ЭД. При сравнении лабораторных результатов с данными из вопросников установлена существенная разница между субъективным восприятием картины болезни и объективным гормональным фоном, что, вероятно, делает малопригодным их использование у кардиологических пациентов.

Детализация результатов в субанализах с разделением пациентов по уровню общего тестостерона позволяет предполагать, что мужчины с ИМ на фоне ФЗКК и низкого уровня тестостерона имеют менее выраженную реакцию лейкоцитов периферической крови и значимо более низкую СКФ. Во второй группе сниженный гормональный фон негативно сказывался на уровне ЛПВП, а большее число баллов по шкале Бека набирали мужчины без андрогенодефицита. В целом, при сравнении мужчин с низким уровнем тестостерона из двух групп следует отметить более значимые изменения липидного профиля, активность воспалительных клеток периферической крови и выраженность миолиза во второй группе. В то же время, субъективно, по данным шкалы AMS, большее количество баллов набирали пациенты с ФЗКК. Установлена предикторная ценность в отношении некоторых изучаемых параметров с точки зрения развития той или иной формы инфаркта миокарда, в том числе с учетом уровня тестостерона в крови.

Результаты определенно указывают на наличие связи между изученными параметрами, ангиографической картиной и массивностью поражения миокарда при инфаркте у мужчин молодого возраста. Однако, для подтверждения данной гипотезы требуется проспективное наблюдение со сравнительной оценкой одногодичной выживаемости.

Результаты, представленные в данной главе, были ранее опубликованы в следующих изданиях:

1. **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.
2. **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.
3. **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.

## **ГЛАВА 5. ПОСТГОСПИТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ (12 МЕСЯЦЕВ) МУЖЧИН МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ИМпST НА ЭКГ С УЧЕТОМ АНГИОГРАФИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ, ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА**

Категория изучаемых пациентов включает мужчин трудоспособного возраста, в этой связи оценка выживаемости, а также выявление предикторов неблагоприятного однолетнего прогноза представляет не только медицинскую, но и социально значимую задачу.

Факторы, влияющие на прогноз, во всем своем многообразии успешно изучаются в крупномасштабных российских и зарубежных регистрах, однако их спектр продолжает расширяться по сей день [43, 54]. В нашем исследовании особый интерес представлял поиск возможных различий с учетом ангиографической картины, а также особенностей гормонального фона. Для получения сведений на протяжении 12 месяцев после окончания госпитального этапа мы использовали несколько источников, включая работу с амбулаторными картами, телефонный опрос и анализ данных электронных медицинских карт пациентов в Региональной информационно-аналитической системе здравоохранения Пермского края («ПроМед»). Тем не менее, контакт с частью пациентов был утерян, поэтому результаты в этой главе будут представлены для 57 и 29 человек соответственно. Помимо сравнительного и корреляционного видов анализов, для оценки вероятности развития неблагоприятных событий использовали многофакторное прогнозирование с построением логистических регрессионных моделей.

### **5.1. Сравнительная клиническая и лабораторно-инструментальная характеристика пациентов в группах через 12 месяцев после индексного события.**

В течение периода наблюдения пациенты получали сопоставимую антигипертензивную, антитромбоцитарную и липидснижающую терапию. Результаты, связанные с повторными событиями, а также достижением целевых значений заданных клинических параметров, представлены в таблице

21. Обращает внимание значимо более высокая доля недостигших целевого уровня ЛПНП во второй группе, что отчасти может служить и объяснением существенно большего количества повторных ИМ в течение первых 12 месяцев среди этих пациентов.

Таблица 21 – **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 достигших целевого уровня 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 данным ХМ-ЭКГ, абс. (%)	6 (10,5 %)	13 (44,8 %)	<b>0,02</b>

Результаты сравнительного исследования параметров общего анализа крови в группах через 12 месяцев после перенесенного события представлены в таблице 22. Фактически, спустя год от индексного события, все различия, установленные на госпитальном этапе, нивелировались.

Таблица 22 – **Сравнительная характеристика показателей гемограммы в группах через 12 месяцев наблюдения**

Показатели	I группа (N=57)	II группа (N=29)	p <sub>1-2</sub>
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,9 [4,6; 5,2]	4,83 [4,33; 5,1]	0,33
Гемоглобин, г/л	145 [130; 155]	138 [129; 148]	0,22
Цветовой показатель	0,89 [0,85; 0,93]	0,87 [0,83; 0,96]	0,94
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	260 [210; 320]	236 [200; 299]	0,27
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	8,1 [6,2; 10,3]	7,1 [6; 11,5]	0,92
Базофилы, абс.	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,05]	0,76
Базофилы, %	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 1,0]	0,86
Эозинофилы, абс.	0,08 [0; 0,07]	0,06 [0; 0,12]	0,38
Эозинофилы, %	1,0 [0,0; 2,0]	1,0 [0,0; 1,0]	0,24

Нейтрофилы, абс.	4,99 [3,25; 6,78]	4,8 [3,78; 7,25]	0,92
Лимфоциты, абс.	2,01 [1,65; 2,61]	1,95 [1,48; 2,86]	0,79
Лимфоциты, %	26,0 [19,0; 33,0]	26,0 [18,0; 35,0]	0,85
НЛИ	2,5 [1,9; 3,9]	2,4 [1,5; 4,1]	0,94
ТЛИ	131,8 [97,6; 161,8]	128,0 [84,1; 165,6]	0,92
Моноциты, абс.	0,62 [0,35; 0,74]	0,55 [0,45; 0,74]	0,85
Моноциты, %	7,00 [5,0; 9,0]	7,0 [6,0; 9,0]	0,46
Моноциты/ЛПВП, абс.	0,42 [0,26; 0,73]	0,48 [0,25; 0,63]	0,87
СОЭ, мм/ч	6,0 [5,0; 9,0]	10,0 [7,0; 12,0]	<b>0,002</b>

Результаты сравнительного исследования параметров биохимической панели и липидного спектра в группах через 12 месяцев после перенесенного события представлены в таблице 23.

**Таблица 23 – Сравнительная характеристика биохимических показателей и параметров липидного спектра в группах через 12 месяцев наблюдения**

Показатели	I группа (N=57)	II группа (N=29)	p <sub>1-2</sub>
Глюкоза, ммоль/л	6,0 [5,6; 6,4]	5,1 [4,8; 5,4]	<b>0,0000</b>
Общий белок, г/л	75,9 [68,4; 80]	76,95 [72,4; 79,8]	0,59
АЛТ, ед/л	31 [22,1; 49,1]	36,4 [25,3; 42,05]	0,66
АСТ, ед/л	28,9 [19,4; 39,0]	28,8 [19,6; 39,2]	0,86
Креатинин, мкмоль/л	90 [85; 103,5]	96,6 [85,8; 101,1]	0,7
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>
ЛПВП, ммоль/л	1,31 [1,0; 1,9]	1,18 [1,04; 1,7]	0,59
ЛПНП, ммоль/л	3,01 [2,2; 3,5]	3,94 [3,23; 4,65]	<b>0,00003</b>
ТГ, ммоль/л	1,46 [1,1; 1,8]	1,78 [1,41; 1,9]	0,07
ТГИ	1,47 [1,12; 1,79]	1,41 [1,31; 1,56]	0,52

Группы достоверно различались по среднему уровню глюкозы в крови натощак, причем в первой группе это значение оказалось более высоким. На наш взгляд, это можно объяснить более интенсивной модификацией образа жизни у мужчин с классическим атеротромбозом, поскольку новых случаев диабета за год по данным медицинской документации мы не встретили, как и сведений о добавлении сахароснижающих препаратов. Обращает внимание также неудовлетворительный средний результат по достижению целевых показателей липидограммы в группах, несмотря на продолжающуюся статинотерапию. Следует также отметить значимо более низкий уровень СКФ

в первой группе, хотя значения сохраняются в пределах референсных.

Результаты сравнительного исследования параметров ультразвукового исследования сердца в группах через 12 месяцев после перенесенного события представлены в таблице 24. Пациенты продолжают значительно различаться по ФВ, причем больше половины во второй группе и 43,8% в первой группе продемонстрировали тенденцию к снижению в течение периода наблюдения.

**Таблица 24 – Сравнительная характеристика параметров ультразвукового исследования сердца в группах через 12 месяцев наблюдения**

Показатели	I группа (N=57)	II группа (N=29)	p <sub>1-2</sub>
МЖП, мм	12,0 [10,0; 13,0]	12,5 [11,0; 14,0]	0,28
ЗСЛЖ, мм	11,0 [10,0; 12,0]	12,0 [10,5; 13,5]	0,39
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	108,5 [103; 114]	102,5 [91,5; 110,0]	0,15
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 %)	
КДО, мл	117 [105; 132]	121,5 [110; 153]	0,07
КСО, мл	52,0 [45,0; 60,0]	53,0 [45,0; 61,5]	0,60
КДР, мм	48,0 [43,0; 51,0]	47,0 [44,0; 50,0]	0,96
КСР, мм	30,0 [29,0; 32,0]	31,5 [30,0; 35,5]	0,17

На следующем этапе мы попытались в первой группе выявить различия между пациентами, перенесшими повторный ИМ и благополучно пережившими первые 12 месяцев от индексного события. Установлено, что по параметрам гемограммы, биохимическому профилю и показателям Эхо-КГ эти пациенты значительно не отличались друг от друга. Существенные отличия выявлены лишь при изучении липидограммы (таблица 25).

**Таблица 25 – Сравнительная характеристика показателей липидного профиля в I группе через 12 месяцев наблюдения**

Показатели	ФЗКК с повт. ИМ (N=10)	ФЗКК без повт. ИМ (N=47)	p <sub>1-2</sub>
ОХС, ммоль/л	5,2 [4,9;6,0]	4,9 [4,2; 5,8]	0,98

ЛПВП, ммоль/л	1,4 [1,1; 1,9]	1,2 [0,9; 1,8]	<b>0,04</b>
ЛПНП, ммоль/л	3,4 [2,9; 4,2]	3,3 [2,3; 3,7]	0,46
ТГ, ммоль/л	1,8 [1,5; 2,0]	1,5 [1,1; 1,9]	<b>0,04</b>
ТГИ	1,5 [1,3; 1,8]	1,4 [1,1; 1,7]	<b>0,04</b>

Пациенты первой группы с благоприятным и негативным прогнозом различались по уровню ЛПВП, ТГ и ТГИ, в то же время средние уровни ЛПНП оказались сопоставимыми и чрезвычайно высокими для данной когорты.

Что касается пациентов второй группы с учетом перенесенного повторного инфаркта миокарда, значимые изменения различных лабораторно-инструментальных параметров суммированы в таблице 26. Остальные позиции (данные биохимии, липидного спектра) при сравнительном анализе существенно не различались. Если для больных с ФЗКК на ангиограмме выявлены отличия по липидным фракциям, то при классической окклюзии расхождения касались маркеров нейтрофильного воспалительного ответа, а также толщины МЖП.

**Таблица 26 – Сравнительная характеристика лабораторно-инструментальных показателей с учетом перенесенного ИМ во II группе через 12 месяцев наблюдения**

Показатели	Атеротромбоз КА с повт. ИМ (N=16)	Атеротромбоз КА без повт. ИМ (N=13)	p <sub>1-2</sub>
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,8 [4,4; 5,2]	4,9 [4,6; 5,2]	0,78
Гемоглобин, г/л	143 [128; 149]	145 [130; 152]	0,40
Цветовой показатель	0,9 [0,82; 0,94]	0,9 [0,84; 0,93]	0,21
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	238,5 [200; 299]	258 [211; 344]	0,55
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	7,8 [6,1; 12,6]	8,2 [6,9; 10,3]	0,09
Базофилы, абс.	0,0 [0,0; 0,06]	0,0 [0,0; 0,0]	0,21
Базофилы, %	0,0 [0,0; 0,1]	0,0 [0,0; 0,0]	0,21
Эозинофилы, абс.	0,08 [0,05; 0,15]	0,07 [0,0; 0,17]	0,28
Эозинофилы, %	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 2,0]	0,50
Нейтрофилы, абс.	5,1 [3,7; 10,0]	5,4 [3,8; 6,7]	<b>0,04</b>
Лимфоциты, абс.	1,8 [1,4; 2,6]	2,4 [1,8; 2,7]	0,72
Лимфоциты, %	23,5 [16,0; 30,0]	26,0 [19,0; 36,0]	0,05
НЛИ	3,0 [1,9; 4,8]	2,5 [1,5; 3,9]	<b>0,04</b>
ТЛИ	137,4 [88,0; 164,7]	127,2 [92,6; 163,8]	0,78
Моноциты, абс.	0,6 [0,5; 0,7]	0,6 [0,5; 0,8]	0,11
Моноциты, %	7,0 [6,0; 9,0]	7,0 [6,0; 9,0]	0,66

Моноциты/ЛПВП, абс.	0,4 [0,3; 0,7]	0,5 [0,4; 0,8]	0,39
СОЭ, мм/ч	8,5 [7,0; 12,0]	7,0 [5,0; 1,0]	0,55
МЖП, мм	13 [13,0; 14,0]	11 [10,0; 13,0]	<b>0,03</b>

Следующим шагом в анализе результатов однолетнего наблюдения за пациентами стала сравнительная оценка обсуждаемых лабораторно-инструментальных параметров в группах с учетом андрогенодефицита. Проведя сравнительный анализ пациентов внутри первой группы с разделением по уровню тестостерона, а также во второй группе с аналогичным разделением, в нашей работе не удалось констатировать значимых различий по параметрам гемограммы, липидограммы, биохимического профиля и данных Эхо-КГ через 12 месяцев после первого ИМ.

В заключении этапа сравнительного анализа мы приводим данные о динамических изменениях изучаемых параметров за 12 месяцев в каждой группе в отдельности.

Результаты динамического наблюдения за ключевыми клинико-лабораторными и инструментальными параметрами в I группе представлены в таблице 27. Следует отметить ряд значимых отличий, произошедших за год: это касается прироста креатинина, нормализации уровня АЛТ, снижения тощаковой гликемии, при этом в первой группе у 4 человек отмечено появление высокой гликемии натощак, соответствующей предварительному критерию сахарного диабета. Негативными следует признать дальнейшие изменения геометрии левого желудочка в виде увеличения толщины МЖП и ЗСЛЖ, КСО и КДР, что отчасти может свидетельствовать о недостаточном контроле среднесуточного артериального давления и безусловно, о постинфарктном ремоделировании сердца.

**Таблица 27 – Сравнительная характеристика изменений основных клинико-лабораторных и инструментальных данных в I группе за 12 месяцев**

Показатели	ФЗКК, госпитальный этап (N=60)	ФЗКК, постгоспитальный этап (N=57)	p <sub>1-2</sub>
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,96 [4,76; 5,2]	4,9 [4,6; 5,2]	0,28

Гемоглобин, г/л	150,7 [145,5; 157]	145 [130; 155]	0,28
Цветовой показатель	0,9 [0,88; 0,95]	0,9 [0,8; 0,9]	0,88
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	227,2 [182; 259]	260 [210; 320]	0,44
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	8,3 [6,5; 9,25]	8,1 [6,2; 10,3]	0,76
Базофилы, абс.	0,01 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,27
Базофилы, %	0,15 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,50
Эозинофилы, абс.	0,09 [0,0; 0,17]	0,08 [0,0; 0,17]	0,63
Эозинофилы, %	1,17 [0,0; 2,0]	1,0 [0,0; 2,0]	0,50
Нейтрофилы, абс.	5,3 [3,6; 5,9]	5,0 [3,3; 6,8]	0,90
Лимфоциты, абс.	2,3 [1,83; 2,63]	2,0 [1,7; 2,6]	0,76
Лимфоциты, %	29,0 [23,0; 36,5]	26,0 [19,0; 33,0]	0,76
НЛИ	2,7 [1,5; 2,9]	2,5 [1,9; 3,9]	0,76
ТЛИ	112,5 [76,0; 132,2]	131,8 [97,6; 161,8]	<b>0,006</b>
Моноциты, абс.	0,6 [0,45; 0,74]	0,6 [0,4; 0,7]	0,90
Моноциты, %	7,6 [6,0; 9,0]	7,0 [5,0; 9,0]	0,52
Моноциты/ЛПВП, абс.	0,51 [0,13; 1,93]	0,4 [0,3; 0,7]	0,27
СОЭ, мм/ч	9,9 [4,0; 12,5]	6,0 [5,0; 9,0]	0,35
Глюкоза, ммоль/л	6,1 [5,4; 6,3]	6,0 [5,6; 6,4]	<b>0,000</b>
Общий белок, г/л	75,49 [68,6; 80,8]	75,9 [68,4; 80,0]	0,47
АЛТ, ед/л	45,2 [24,0; 58,5]	31,0 [22,1; 49,1]	<b>0,045</b>
АСТ, ед/л	56,3 [19,25; 41,05]	28,9 [19,4; 39,0]	0,78
Креатинин, мкмоль/л	85,6 [75,5; 92,9]	90,0 [85,0; 103,5]	<b>0,03</b>
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	99,23 [88,5; 109,33]	94,3 [80,5; 102,0]	0,57
ОХС, ммоль/л	5,1 [4,3; 5,5]	4,9 [4,2; 5,2]	0,78
ЛПВП, ммоль/л	1,29 [0,94; 1,47]	1,3 [1,0; 1,9]	0,39
ЛПНП, ммоль/л	2,99 [2,39; 3,38]	3,0 [2,2; 3,5]	0,78
ТГ, ммоль/л	1,65 [0,99; 2,08]	1,5 [1,1; 1,8]	0,20
ТГИ	1,27 [1,06; 1,86]	1,5 [1,1; 1,8]	0,23
МЖП, мм	11,4 [10,0; 13,0]	12,0 [10,0; 13,0]	<b>0,0002</b>
ЗСЛЖ, мм	10,8 [10,0; 12,0]	11,0 [10,0; 12,0]	<b>0,000002</b>
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	109,39 [98; 120]	108,5 [103; 114]	0,75
ФВ, %	58,3 [55,0; 62,5]	59,0 [56,0; 60,0]	0,88
КДО, мл	112,9 [96,5; 125]	117 [105; 132]	<b>0,000</b>
КСО, мл	47,35 [38,0; 55,0]	52,0 [45,0; 60,0]	<b>0,006</b>
КДР, мм	47,45 [44,0; 49,5]	45,8 [43,0; 51,0]	0,90

Результаты сравнительного исследования основных изменений клинико-лабораторных и инструментальных данных во II группе представлены в таблице 28. Значимое снижение уровня гемоглобина (в пределах референсных значений) требует пристального контроля в отношении occultных кровопотерь на фоне двойной антитромботической терапии; нормализация количества лейкоцитов, снижение НЛИ, числа моноцитов

и лимфоцитов может свидетельствовать об уменьшении интенсивности воспалительного ответа, связанного с острым повреждением миокарда. Улучшение показателей углеводного обмена, безусловно, можно отнести к числу достижений в этой группе, при этом только один новый пациент с гипергликемией зарегистрирован в данной группе. К сожалению, толщина стенок левого желудочка в этой группе также возросла, что вполне соотносится с низким достижением целевого уровня АД (48,3%).

Таблица 28 – Сравнительная характеристика основных изменений клинико-лабораторных и инструментальных данных во II группе через 12 месяцев.

Показатели	Атеротромбоз КА, госпитальный этап (N=39)	Атеротромбоз КА, постгоспитальный этап (N=29)	p <sub>1-2</sub>
Эритроциты, х 10 <sup>12</sup> /л	4,97 [4,6; 5,3]	4,8 [4,3; 5,1]	0,25
Гемоглобин, г/л	149,0 [140; 155]	138 [129; 148]	<b>0,02</b>
Цветовой показатель	0,9 [0,86; 0,95]	0,87 [0,83; 0,96]	0,90
Тромбоциты, х 10 <sup>9</sup> /л	249,4 [204; 301]	236 [200; 299]	0,90
Лейкоциты, х 10 <sup>9</sup> /л	10,97 [8,4; 12,9]	7,1 [6,0; 11,5]	<b>0,05</b>
Базофилы, абс.	0,01 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,05]	0,50
Базофилы, %	0,09 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,1]	0,29
Эозинофилы, абс.	0,14 [0; 0,28]	0,06 [0,0; 0,12]	0,21
Эозинофилы, %	1,37 [0; 2,0]	1,0 [0,0; 1,0]	0,17
Нейтрофилы, абс.	3,95 [5,9; 10,4]	4,8 [3,8; 7,2]	<b>0,02</b>
Лимфоциты, абс.	2,3 [1,6; 2,8]	1,95 [1,5; 2,9]	0,90
Лимфоциты, %	21,95 [14,0; 28,0]	26,0 [18,0; 35,0]	<b>0,02</b>
НЛИ	3,95 [5,2; 2,2]	2,4 [1,5; 4,1]	<b>0,02</b>
ТЛИ	123,2 [87,3; 153,6]	128,0 [84,1; 165,6]	0,90
Моноциты, абс.	0,8 [0,5; 0,9]	0,6 [0,4; 0,7]	<b>0,05</b>
Моноциты, %	7,1 [6,0; 9,0]	7,0 [6,0; 9,0]	0,84
Моноциты/ЛПВП, абс.	0,69 [0,53; 0,80]	0,5 [0,2; 0,6]	0,01
СОЭ, мм/ч	11,5 [4,0; 15,0]	10,0 [7,0; 12,0]	0,23
Глюкоза, ммоль/л	6,6 [5,8; 7,3]	5,1 [4,8; 5,4]	<b>0,0005</b>
Общий белок, г/л	75,36 [71,6; 78,8]	77,0 [72,3; 79,8]	0,31
АЛТ, ед/л	54,5 [24,0; 50,1]	36,4 [25,3; 42,1]	0,84
АСТ, ед/л	72,5 [21,6; 90,2]	28,8 [19,6; 39,2]	0,31
Креатинин, мкмоль/л	93,63 [72,1; 103,0]	96,6 [85,8; 101,1]	0,15
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	93,76 [81,0; 114,0]	100,5 [91,0; 112,5]	0,15
ОХС, ммоль/л	5,2 [4,5; 5,6]	5,5 [5,0; 6,7]	<b>0,008</b>

ЛПВП, ммоль/л	1,06 [0,9; 1,24]	1,2 [1,0; 1,7]	0,07
ЛПНП, ммоль/л	3,5 [2,9; 3,9]	3,9 [3,2; 4,6]	<b>0,02</b>
ТГ, ммоль/л	1,56 [1,07; 1,81]	1,8 [1,4; 1,9]	0,07
ТГИ	1,49 [1,12; 1,86]	1,4 [1,3; 1,6]	0,38
МЖП, мм	12,3 [11,0; 13,0]	12,5 [11,0; 14,0]	<b>0,02</b>
ЗСЛЖ, мм	10,9 [10,0; 12,0]	12,0 [10,5; 13,5]	<b>0,004</b>
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	115,75 [87,5; 134,0]	102,5 [91,5; 110,0]	0,95
ФВ, %	52,4 [48,0; 58,0]	50,0 [48,0; 54,5]	0,68
КДО, мл	121,4 [106,0; 137,0]	121,5 [110,0; 153,0]	0,10
КСО, мл	60,1 [48,0; 73,0]	53,0 [45,0; 61,5]	0,07
КДР, мм		47,0 [44,0; 50,0]	0,14

## 5.2. Корреляционный анализ полученных данных.

Поиск корреляций между показателями пациентов первой группы, полученными через 12 месяцев после выписки из стационара, позволил установить следующие связи (таблица 29):

Таблица 29 – **Взаимосвязи между изучаемыми параметрами у пациентов с ФЗКК через год после ИМ**

Корреляция	Сила корреляции, R	p
Уровень ЛПНП ↔ кол-во лейкоцитов	0,43	0,005
Уровень ЛПНП ↔ кол-во нейтрофилов	0,43	0,006
АЛТ ↔ НЛИ	0,36	0,03
Глюкоза ↔ % достижения целевого АД	-0,34	0,02
Кол-во лейкоцитов ↔ % достижения целевого уровня ЛПНП	-0,36	0,02
ОХС ↔ тестостерон	-0,31	0,028

Во второй группе через год были выявлены следующие взаимосвязи (таблица 30):

Таблица 30 – **Взаимосвязи между изучаемыми параметрами у пациентов с классическим атеротромбозом через год после ИМ**

Корреляция	Сила корреляции, R	p
Кол-во лейкоцитов ↔ % дости-ж-я целевого АД	-0,43	0,02

Кол-во лейкоцитов ↔ возврат стенокардии	0,41	0,03
Число нейтрофилов ↔ возврат стенокардии	0,51	0,007
НЛИ ↔ повторная госпитализация	0,39	0,045
НЛИ ↔ возврат стенокардии	0,58	0,002
Кол-во лейкоцитов ↔ ОХС	0,52	0,01
НЛИ ↔ ОХС	0,49	0,017
Абс. число моноцитов ↔ ОХС	0,45	0,03
Число нейтрофилов ↔ ОХС	0,54	0,008
ЛПВП ↔ свободный тестостерон	0,41	0,04
Абс.число моноцитов ↔ МИЭФ, баллы	0,58	0,001

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 (таблица 31).

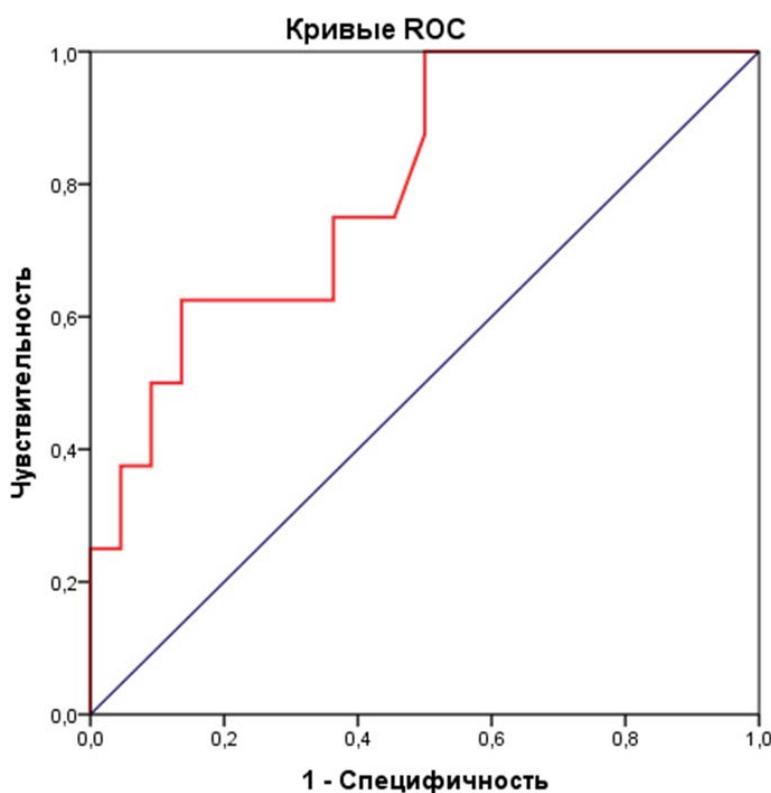
**Таблица 31 – Взаимосвязи между изучаемыми параметрами у пациентов, перенесших повторный ИМ (данные однолетнего наблюдения)**

Корреляция	Сила корреляции, R	p
Уровень ОХС ↔ ФВ	-0,55	0,03
Уровень ЛПВП ↔ ФВ	0,71	0,002
Уровень ЛПНП ↔ ФВ	-0,53	0,03
Уровень ЛПНП ↔ выраженность ЭД	0,58	0,02
Уровень глюкозы ↔ Кол-во баллов по шкале МИЭФ	0,64	0,003

### 5.3. Многофакторное прогнозирование для оценки вероятности неблагоприятных событий.

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.

Сравнительный анализ имеющихся данных в группах пациентов без андрогенодефицита с развившимся через год повторным инфарктом миокарда и без него, установил значимые межгрупповые различия по уровню кортизола, НЛИ и количеству пораженных артерий. В результате оценки взаимосвязи уровня кортизола с вероятностью наступления повторного коронарного события была получена следующая ROC-кривая (рисунок 10).



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

Рисунок 10 – ROC-кривая для модели прогнозирования вероятности наступления повторного ИМ в зависимости от уровня кортизола у пациентов с нормальным уровнем тестостерона,  $p=0,004$

Площадь под ROC-кривой составила  $0,798 \pm 0,088$  (95% ДИ: 0,63-0,97),  $p=0,004$ . Пороговое значение – 434,5 нмоль/л, чувствительность модели – 75%, специфичность – 36%.

В результате оценки взаимосвязи величины НЛИ с вероятностью наступления повторного коронарного события была получена следующая ROC-кривая (рис 11.).

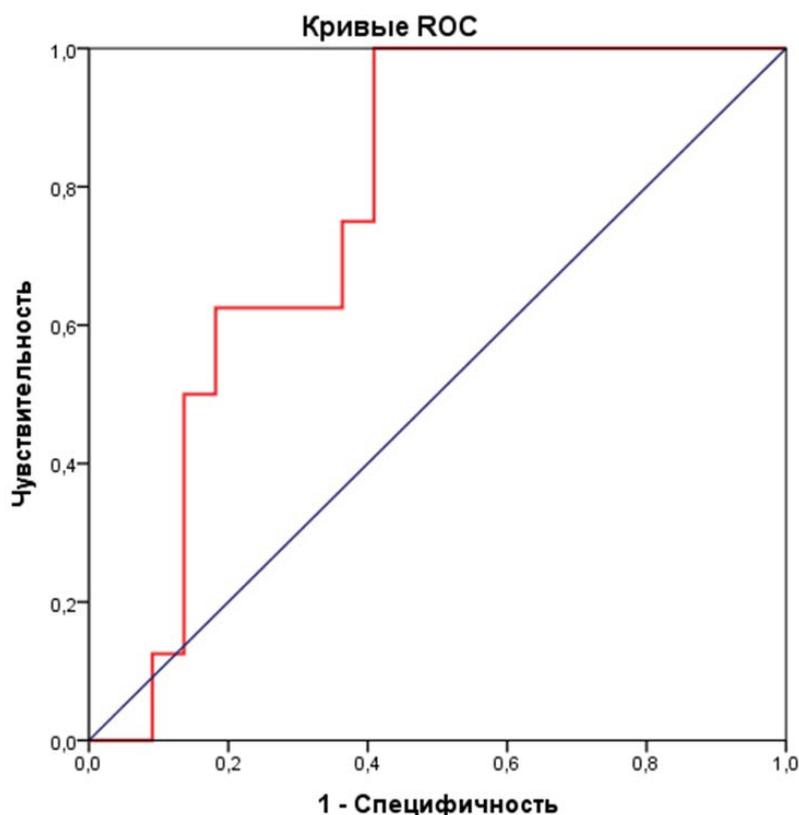


Рисунок 11 – ROC-кривая для модели прогнозирования вероятности наступления повторного ИМ в зависимости от величины НЛИ у пациентов с нормальным уровнем тестостерона,  $p=0,04$

Площадь под ROC-кривой составила  $0,767 \pm 0,086$  (95% ДИ: 0,60-0,94),  $p=0,04$ . Пороговое значение – 2,8, чувствительность модели – 88%, специфичность – 41%.

Следующим шагом оценивали вероятность развития повторного инфаркта миокарда с помощью метода бинарной логистической регрессии, в которую включали ряд лабораторно-инструментальных и клинических характеристик.

В результате была разработана следующая прогностическая модель:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}),$$

где  $e$  (математическая константа) = 2,72,  $Z$  – вспомогательная функция.

Для определения значения  $Z$  получено **уравнение множественной регрессии:**

$$z = -1,01 - 5,05 * X_1 + 2,7 * X_2 + 1,2 * X_3 \quad (2)$$

где  $-1,01$  – константа,  $-5,05$ ,  $2,7$ ,  $1,2$  – весовые коэффициенты соответствующих показателей;  $X_1$  – кортизол ( $X_1$  принимает значение равное 1 при значении кортизола более 434,5 и равно 0 при значении кортизола менее 434,5);  $X_2$  – НЛИ ( $X_2$  имеет значение равное 1 при значении НЛИ более 2,8 и равно 0 при значении НЛИ менее 2,8);  $X_3$  – число пораженных коронарных артерий. Значения отношения шансов для каждого из факторов в модели представлены в таблице 32.

Таблица 32 – **Коэффициенты уравнения логистической регрессии для факторов, влияющих на вероятность наступления повторного инфаркта миокарда у пациентов без андрогенодефицита**

Предикторы прогноза	Коэффициент В	Статистика Вальда	р	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	-

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 %. Результаты графически представлены на рисунке 12, модель является статистически значимой ( $p=0,004$ ).

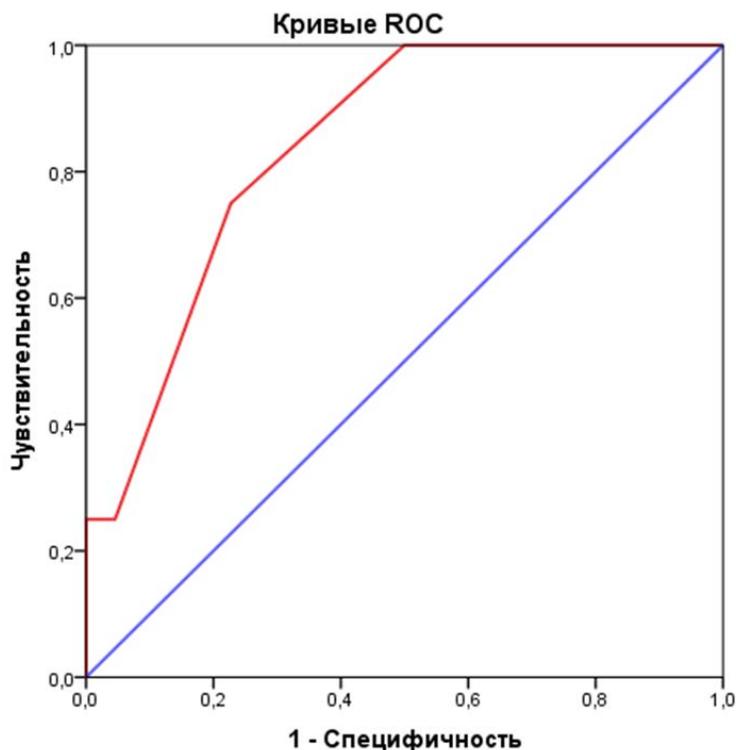


Рисунок 12 – ROC–кривая для модели лабораторно–инструментальных факторов прогнозирования повторного ИМ у пациентов с нормальным уровнем тестостерона,  $p=0,004$  (ранее опубликовано в Инфаркт миокарда у мужчин молодого возраста: маркеры неблагоприятного прогноза на постгоспитальном этапе с учетом андрогенной функции / В.В. Ткаченко, А.В. Туев, Н.С. Карпунина, Е.А.Шишкина // Терапия – 2023. – Т.9. № 4. – С. 16–23.)

Массив данных, полученных для пациентов обеих групп, имевших сниженный уровень тестостерона, также позволил построить модель прогнозирования неблагоприятного исхода (повторного инфаркта миокарда) через 12 месяцев наблюдения. С помощью метода бинарной логистической регрессии, с включением ряда лабораторно-инструментальных и клинических характеристик была разработана следующая прогностическая модель:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}),$$

где  $e$  (математическая константа) = 2,72,  $Z$  – вспомогательная функция.

Для определения значения  $Z$  получено **уравнение множественной**

**регрессии:**  $z = -0,981 + 5,8 * X1 + 0,072 * X2 - 0,114 *$

где  $-0,981$  – константа,  $5,8$ ,  $0,072$ ,  $-0,114$  – весовые коэффициенты соответствующих показателей;  $X1$  – НЛИ ( $X1$  принимает значение равное 1 при значении НЛИ более 2,58 и равно 0 при значении кортизола менее 2,58);  $X2$  – ХС ЛПНП,  $X3$  – ФВ ЛЖ. Значения отношения шансов для каждого из факторов в модели (2) представлены в таблице 33.

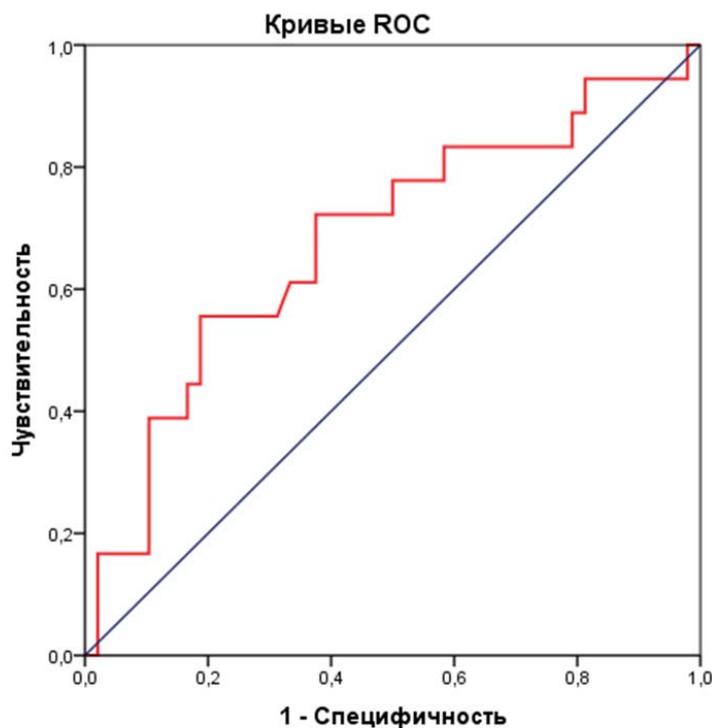
**Таблица 33 – Коэффициенты уравнения логистической регрессии для факторов, влияющих на вероятность наступления повторного инфаркта миокарда у пациентов с андрогенодефицитом**

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	-

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 %. Результаты графически представлены на рисунке 13, модель является статистически значимой ( $p=0,001$ ).

**Резюме.** Таким образом, заключительный этап клинического исследования, предполагавший анализ результатов однолетнего наблюдения за пациентами, перенесшими инфаркт миокарда с различными ангиографическими феноменами, позволил установить предикторы повторного ИМ у мужчин молодого возраста с ФЗКК и атеротромботической



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

Рисунок 13 – ROC–кривая для модели лабораторно–инструментальных факторов прогнозирования повторного ИМ у пациентов с андрогенодефицитом,  $p=0,001$  (ранее опубликовано в 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. 16–23).

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 убедительно демонстрируют необходимость совершенствования дальнейшей работы по достижению целевых значений АД и ЛПНП у пациентов, перенесших ИМпST. Складывается впечатление, что низкий уровень тестостерона и анкетные данные в пользу высокой распространенности депрессии, зарегистрированные на госпитальном этапе,

существенно не влияют на частоту повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение первого года после перенесенного ИМ у изучаемой категории пациентов. Интересной находкой, требующей дальнейшего наблюдения и увеличения статистической мощности, был факт регистрации новых случаев гипергликемии в обеих группах, причем больше в первой.

Результаты, представленные в данной главе, были ранее опубликованы в следующих изданиях:

1. 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.
2. **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.
3. **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.

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проблема инфаркта миокарда остается одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире. В Российской Федерации по данным Росстата в 2020 году от ИМ умерло 58100 человек, или 39,7 на 100000 населения [Данные Росстата на 2021 г., [https://gks.ru/bgd/regl/b21\\_34/Main.htm](https://gks.ru/bgd/regl/b21_34/Main.htm)]. В Пермском крае на первый квартал 2019 года (до начала пандемии) эта цифра превышала среднероссийскую и составляла 42,0 на 100000 населения [<https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/046/083/original/pdf?1563365339>]. Благодаря значительным усилиям систем здравоохранения, частота встречаемости ИМ у пожилых несколько уменьшилась, однако в категории молодого и среднего возраста похожих тенденций пока не наблюдается. Возраст существенно влияет на клиническую картину и отдаленный прогноз пациентов. В сравнении с более старшими, больные молодого возраста отличаются по спектру факторов риска, хуже осведомлены о кардиоваскулярных заболеваниях, имеют меньшую настороженность и не привержены длительной терапии [15, 22]. Результаты Фрамингемского исследования убеждают в том, что ИМ у мужчин в возрасте менее 45 лет оказывает значимо худшее влияние на их, как минимум, 10-летнюю выживаемость [94]. В этой связи проблема ИМ в молодом, трудоспособном возрасте перестает быть только медицинской, приобретает социально-экономическую актуальность. Так, например, в Российской Федерации затраты, ассоциированные с ИБС, составляют до 40% и относятся к преобладающим в структуре экономического ущерба от ССЗ. Таким образом, гендерные и возрастные особенности развития инфаркта миокарда по-прежнему требуют детального многофакторного изучения.

Исходя из предлагаемой в работе гипотезы о существовании различных ангиографических феноменов, обуславливающих развитие ИМ у мужчин в молодом возрасте, которые, в свою очередь, могут быть связаны не только с традиционными, но и дополнительными факторами риска, такими как

депрессия и латентный андрогенодефицит, нами была предпринята попытка изучения в сравнительном аспекте мужчин с ИМпСТ с атеротромбозом и феноменом замедленного коронарного кровотока. Исследование предполагало не только анализ классических ФР и рутинных параметров лабораторно-инструментального обследования, но и оценку гормонального статуса и уровня депрессии, а также результатов однолетнего наблюдения с последующим построением математических моделей и выявлением предикторов неблагоприятного прогноза с учетом андрогенного статуса.

Основной, клинико-проспективной, части работы предшествовал ретроспективный этап, целью которого было изучение частоты встречаемости ФЗКК как причины ИМпСТ у мужчин молодого возраста. Феномен замедления коронарного кровотока или Y-феномен относится к числу недостаточно изученных ангиографических характеристик пациентов с ангинозными приступами, включая больных с различными вариантами ОКС. Предварительный литературный поиск позволил установить широкий разброс данных: ФЗКК встречается в 1–7% ангиографий, выполненных при стабильной стенокардии, и свидетельствует о микрососудистом поражении коронарных артерий, связанном с повышением сопротивляемости микроциркуляторного звена [61, 156]. Кроме того, он может способствовать развитию ИМ. Частота встречаемости Y-феномена при ОКС колеблется в пределах 1–5%, причем в типичных случаях это молодые мужчины, часто курильщики, с избыточной массой тела [61].

За исследуемый период (2017-2019 гг.) на базе РСЦ была проведена 5784 экстренная коронароангиография. 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 [61, 137]. На основании этих результатов в дальнейшем были сформированы группы сравнения в соответствии с критериями включения и невключения.

Следует отметить, что за прошедшее время появилось достаточное количество работ, посвященных факторам риска развития данного феномена, однако сведений о клинических характеристиках и отдаленных исходах у таких пациентов по-прежнему недостаточно. Результаты нашего исследования практически совпадают с большинством работ в части возможной связи Y-феномена с увеличением массы тела и особенностей болевого синдрома, возникающего не на высоте, а после физической нагрузки [167]. В то же время, по нашим данным число курильщиков среди таких пациентов было существенно ниже, чем у мужчин с классическим атеротромбозом; кроме того, в ходе наблюдения за пациентами не установлено увеличение числа аритмий, включая жизнеугрожающие [167, 141]. Имея различия в поражении коронарного русла, пациенты из двух групп были сопоставимы по уровню общего холестерина и всем компонентам липидного профиля. В литературе нам встретилась работа Özde S. et al., сравнивающая больных с Y-феноменом и феноменом «малоизмененных коронарных артерий», в которой ФВ ЛЖ была существенно ниже в первом случае [125]. При сопоставлении ИМ 1 и 2 типа по данным эхокардиографии при ИМБОКА достоверно реже наблюдалось значимое снижение глобальной сократимости миокарда левого желудочка по сравнению с пациентами, имевшими обструктивные коронарные изменения [28]. Эхокардиография с использованием технологии «speckle-tracking» действительно позволяет обнаружить значительные нарушения характеристик продольной и циркулярной деформации миокарда при Y-синдроме [139]. В нашем случае ультразвуковое исследование выполняли без оценки деформации. Прямых сравнений с классическим ИМ мы не нашли, однако при сопоставимой локализации и степени выраженности острой сердечной недостаточности нами отмечено значимо более выраженное снижение ФВ ЛЖ во второй группе. Связь маркеров воспаления и показателей липидного профиля также оказалась теснее во второй группе. Что касается пациентов с ФЗКК, на ретроспективном этапе были выявлены значимо большее количество

эритроцитов и уровень гемоглобина, 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.

Пациенты, вошедшие в проспективную часть, были 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 [139, 167]. 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 ( $249,4 [204; 301] \times 10^9/\text{л}$  против  $227,2 [182; 259] \times 10^9/\text{л}$ ,  $p=0,04$ ) и лейкоцитов ( $10,97 [8,4; 12,9] \times 10^9/\text{л}$  против  $8,3 [6,5; 9,25] \times 10^9/\text{л}$ ,  $p=0,00004$ ); соответственно и расчетные индексы (НЛИ, моноциты/ЛПВП) оказались достоверно различными. В целом, судя по маркерам некроза кардиомиоцитов, ФВ ЛЖ 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 1,06 [0,9; 1,24] ммоль/л против 1,29 [0,94; 1,47] ( $p=0,038$ ), тогда как концентрация ЛПНП - 3,5 [2,9; 3,9] ммоль/л против 2,99 [2,39; 3,38] 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 [98], поскольку мы рассматривали ИР как еще один потенциальный механизм формирования ФЗКК. Однако, значимых отличий по ТГИ между группами не получено, 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 [98, 154]. 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.

Таким образом, при анализе параметров рутинного обследования нами не было установлено отчетливых патогенетических особенностей, отличающих пациентов с ИМ с классическим атеротромбозом от пациентов с ФЗКК на ангиограмме. Дальнейший поиск возможных причин формирования той или иной ангиографической картины при ИМпST 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%. Эти данные совпадают с данными A.Elamragy et al., полагающего, что именно мужской пол, тревога и депрессия прямо связаны со степенью замедления кровотока в КА при Y-феномене [90]. Безусловно, психологическое состояние может быть в том числе связано и с 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%). В иранском исследовании опросник Бека применяли перед проведением ангиографии и не обнаружили связи депрессии с тяжестью поражения коронарных артерий и протяженностью стенозов [136]. Учитывая эти результаты и имеющиеся данные по опросникам МИЭФ-5 и AMS, можно предполагать существенный вклад психогенного фактора в формирование ЭД у мужчин молодого возраста [113].

Исходя из рекомендованной точки разделения по уровню тестостерона 12,1 нмоль/л, доли мужчин с предполагаемым андрогенодефицитом составили 63,3% и 69,2% в группах соответственно. Все они относились к категории первичного андрогенодефицита, уровень ЛГ был в норме. Этот показатель оказался существенно выше, чем в среднем в популяции подростков и молодых мужчин (20%), при этом авторы исследования констатируют тенденцию к снижению тестостерона у молодых в разрезе 1999-2000 и 2011-2016 гг. [150].

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). Исследование выполнено на третьи сутки не случайно, мы посчитали, что это время, которое уже не может считаться острым стрессом и влиять на уровень кортизола в крови. К

тому же пациенты находились в одинаковых условиях и имели сопоставимый исходный фон. В этой связи предпринятое исследование было посвящено оценке симптомов андрогенодефицита, причем с преодолением субъективности анкетного метода путем изучения содержания половых гормонов в крови. 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 [74]. 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 [127].

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 [166]. Во второй группе пациенты с низким уровнем андрогенов имели значимо более низкий уровень ЛПВП ( $p=0,03$ ). Это подтверждает гипотезу о снижении

эффлюкса холестерина с одновременным повышением его инфлюкса у гипогонадных мужчин, что и обуславливает повышение кардиоваскулярного риска [69].

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. Тем не менее, основные классы лекарственных препаратов, рекомендованных при выписке, были сопоставимы. В этой связи, учитывая найденные на госпитальном этапе различия, интерес представляла оценка отдаленных исходов пациентов обеих групп, а также поиск предикторов неблагоприятного прогноза с учетом андрогенного статуса.

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% [85, 147], у женщин выше, чем у мужчин [116, 145]. Тем не менее, вызывает озабоченность тот факт, что при ИМ 2 типа риск нежелательных событий может быть выше, чем при ИМ 1 типа, что отчасти связано с недооценкой его этиологии и недостаточной

доказательной базой по использованию препаратов для вторичной профилактики [148]. Более того, в последнее время начинает дискутироваться персонализированный (прецизионный), «фенотип-специфичный», подход к лечению пациентов, перенесших ИМ, и, применительно ко 2-му типу, рассматриваются вопросы использования противовоспалительной таргетной терапии [133]. 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. [33].

Помимо анализа классических факторов риска в основу сравнения была положена гипотеза о возможных влияниях гормонального статуса на тот или иной вариант поражения коронарного русла, а также на дальнейший однолетний прогноз. Однако, 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. В первом случае интересно, что риск повторного ИМ у мужчин без андрогенодефицита связан обратной зависимостью с концентрацией кортизола. Аналогичные результаты приводит Nijm J. с соавт., убедительно демонстрируя снижение и сглаживание надпочечникового ответа у пациентов с ИБС, дизрегуляцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, напрямую связанную с интенсивностью системного воспалительного ответа [123]. Вторая модель – для пациентов со сниженным уровнем тестостерона – подчеркивает значимость для прогноза уровня ЛПНП и ФВ левого желудочка. Тем не менее, как следует из проведенного исследования, ни в одной из групп нет удовлетворительного

контроля и достижения целевого уровня ЛПНП через год, 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., 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 [44]. Учитывая остальные компоненты, вошедшие в модель прогнозирования, представляется, что дальнейшее совершенствование взаимодействия с пациентом по вопросу липидснижающей терапии становится стратегически важным.

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 [71]. 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 [71] 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. Достижений целевого диапазона значений АД в этой связи представляется еще одним серьезным, потенциально модифицируемым фактором, с помощью которого можно влиять на прогноз. Похожие данные описаны и в исследовании Тинькова А.Н. и соавт. [51].

Помимо полученных моделей прогноза, заслуживает внимания факт практически 100%-ного недостижения через год целевых значений ЧСС по данным холтеровского мониторирования ЭКГ. Вопрос о роли ЧСС в развитии повторного ИМ, внезапной смерти, развитии стенокардии по-прежнему остается дискуссионным, равно как и использование бета-блокаторов в реперфузионную эру [20]. Неназначение 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.[64]. Кроме того, следует учитывать, что низкий расчетный риск по GRACE у молодых пациентов обладает невысокой отрицательной предсказательной способностью в отношении тяжелого поражения коронарного русла [47]. В нашем исследовании, учитывая динамику показателя фракции выброса, полагаем, что коррекция частоты сердечных сокращений, 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 феноменами. В исследовании установлена высокая распространенность депрессии (76-81%, с преобладанием выраженной и тяжелой форм) у молодых мужчин с феноменом замедленного коронарного кровотока и ИМпСТ 1 типа. 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.

Результаты, представленные в данной главе, были ранее опубликованы в следующих изданиях:

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.

## 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.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Проблема инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у молодых лиц не потеряет актуальности в ближайшие годы, принимая во внимание «эпидемиологический сдвиг» в сторону более молодого и среднего возраста. Когорта пациентов без обструктивного поражения коронарных артерий по данным ангиографических методов диагностики достаточно обширна. Полагаем перспективным создание на территории Пермского края специализированного электронного регистра с включением пациентов с ангиографически необструктивным поражением коронарных артерий, в том числе, с феноменом замедленного коронарного кровотока, для накопления информации о факторах риска и демографических характеристиках, а также повышения эффективности лечения и улучшения отдаленных исходов.

Кроме того, выявленные в работе особенности гормонального статуса у мужчин молодого возраста открывают перспективу проведения рандомизированных клинических исследований по оценке влияния заместительной гормональной терапии андрогенами на улучшение течения ИБС, контроля над факторами риска, а также по оценке «кардиобезопасности» такой терапии.

Интересной находкой, требующей объяснения и увеличения статистической мощности, является факт регистрации новых случаев гипергликемии в обеих группах за 12 месяцев наблюдения, причем больше у пациентов с ФЗКК.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Акимов, А.М. Параметры основных стрессовых событий в молодом возрасте по данным кросс-секционных эпидемиологических исследований. / А.М. Акимов // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25(6). – С. 3660.
2. Алексеева, Я.В. Влияние разных фенотипов микрососудистого повреждения миокарда на сократительную функцию левого желудочка у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. / Я.В. Алексеева, Е.В. Вышлов, Е.Н. Павлюкова, В.Ю. Усов, В.А. Марков, В.В. Рябов // Кардиология. – 2021. – Т. 61(5). – С. 23-31.
3. Андрееенко, Е.Ю. Больные с ранним развитием сердечно-сосудистых заболеваний в амбулаторной практике: возрастные и гендерные характеристики, коморбидность, медикаментозное лечение и исходы (данные регистра РЕКВАЗА) / Е.Ю. Андрееенко, М.М. Лукьянов, С.С. Якушин, А.Н. Воробьев, Е.В. Кудряшов, И.С. Явелов, В.Г. Кляшторный, К.Г. Переверзева, С.А. Бойцов, О.М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т.18, №6. – С. 99-106.
4. Барбараш, О.Л. Особенности клинического течения и стационарного этапа лечения пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в зависимости от пола (по данным российского регистра острого коронарного синдрома —Рекорд-3) / О.Л. Барбараш, В.В. Кашталап, И.С. Быкова, А.Д. Эрлих, Н.А. Грацианский // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т.6, №146. – С. 122-131.
5. Барбараш, О.Л. Социально-экономический и поведенческий «портрет» пациентов с инфарктом миокарда. / О.Л. Барбараш, Д.Ю. Седых, Т.С. Петрова, О.Н. Хрячкова, В.В. Кашталап, Г.В. Артамонова // Атеросклероз. – 2022. – Т. 18(2). – С. 95-108.
6. Барбараш, О.Л. Тестостерон и атеросклероз: есть ли связь? / О.Л.Барбараш, Кашталап В.В., Хрячкова О.Н., Шибанова И.А. // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2018. – Т.2. - № 4. – С. 4-7.

7. Беялов, Ф.И. Депрессия, тревога и стресс у пациентов с ишемической болезнью сердца. / Ф.И. Беялов // Терапевтический архив. – 2017. – №8. – С. 104-109.
8. Бойцов, С.А. Возрастные аспекты заболеваемости острыми формами ишемической болезни сердца и смертности от них у мужчин и женщин / С.А. Бойцов, С.С. Якушин, Н.Н. Никулина, Г.И. Фурменко, С.А. Акинина // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2010. – Т.6, №5. – С. 639-644.
9. Бойцов, С.А. Регистр острого инфаркта миокарда. РЕГИОН–ИМ – Российский РЕГИстр Острого иНфаркта миокарда. / С.А. Бойцов, Р.М. Шахнович, А.Д. Эрлих и др. // Кардиология. – 2021. – Т. 61(6). – С. 41-51.
10. Бондаренко, В.М. Патогенетические аспекты эректильной дисфункции. / В.М. Бондаренко, Н.И. Доста, А.А. Жебентяев // Новости хирургии. – 2015; Т.23, №2. – С. 217-225.
11. Борисов, В.В. Эректильная дисфункция при заболеваниях внутренних органов: обзор данных литературы. / В.В. Борисов // Эффективная фармакотерапия. – 2018. – Т. 29. – С. 34-39.
12. Верткин, А.Л. Дефицит андрогенов и ассоциированная с ним общесоматическая патология / А.Л. Верткин, Л.Ю. Моргунов, А.В. Наумов и др. // Фарматека. – 2008. – №9(163). – С. 27-33.
13. Гарганеева, Н.П. Психосоциальные факторы, тревожные и депрессивные расстройства у пациентов с ишемической болезнью сердца: проблемы коморбидности и прогнозирования. / Н.П. Гарганеева, Н.А. Корнетов, М.Ф. Белокрылова // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25(9). – С. 4040.
14. Гафаров, В.В. Риск возникновения инфаркта миокарда и социальная поддержка среди населения 25-64 лет в России/Сибири. / В.В. Гафаров, Е.А. Громова, И.В. Гагулин, Д.О. Панов, Э.А. Крымов, Р.Р. Сулейманов, А.В. Гафарова // Российский кардиологический журнал. – 2019 – Т. 6. – С. 34-41.

15. Герасимов, А.А. Эпидемиологические аспекты инфаркта миокарда в Российской Федерации. // Дисс. ... канд.мед.наук: 14.02.02. – 2019. – 187 с.
16. Гинзбург, М.Л. Оценка ближайших и отдаленных результатов лечения больных острым инфарктом миокарда в рамках регистра. // дисс. ... докт.мед.наук: 14.01.05. – 2016. – 216 с.
17. Глезер, М.Г. Половая и возрастная характеристики смертности от заболеваний системы кровообращения в Московской области. Данные 2016 года. / М.Г. Глезер // Кардиология. – 2019. – Т. 59(1). – С. 49-56.
18. Голодников, И.И., Павлова З.Ш. Оценка распространенности избытка эстрадиола и дефицита тестостерона у мужчин с учетом степени ожирения / И.И. Голодников, З.Ш. Павлова // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 10, № 3. – С. 96-99.
19. Дедов, И.И. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин. / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Р.В. Роживанов и др.// Москва, 2016. – 19 с.
20. Дедов, Д.В. Значение частоты сердечных сокращений в оценке риска развития и профилактики сердечно-сосудистых осложнений. / Д.В.Дедов, А.П. Иванов, И.А. Эльгардт и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 3. – С. 1-13.
21. Дифференцированный подход в диагностике, формулировке диагноза, ведении больных и статистическом учете инфаркта миокарда 2 типа (согласованная позиция). / О.В. Аверков, О.Л. Барбараш, С.А. Бойцов, Е.Ю. Васильева, О.М. Драпкина, А.С. Галявич, М.Ю. Гиляров, О.В. Зайратьянц, Л.В. Кактурский, Ю.А. Карпов, О.Д. Мишнев, Н.Н. Никулина, О.О. Орехов, И.В. Самородская, Г.Н. Соболева, С.Н. Черкасов, Р.М. Шахнович, А.С. Шилова, Е.В. Шляхто, А.В. Шпектор, И.С. Явелов, С.С. Якушин // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24(6). – С. 7-21.
22. Евстифеева, С.Е. Возрастные и гендерные характеристики поведенческих факторов риска и приверженности здоровому образу жизни у москвичей. / С.Е. Евстифеева, А.В. Капустина, Е.Л. Никонов, А.Н. Доценко, Е.В. Прохоренко,

Ю.А. Баланова, А.Э. Имаева, Н.С. Карамнова, Г.А. Муромцева, Б.М. Назаров, С.А. Шальнова, О.М. Драпкина от имени участников исследования ЭГИДА-Москва. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19(5). – С. 2670.

23. Желнов В.В. Инфаркт миокарда второго типа. Миф или реальность? / В.В. Желнов, Н.В. Дятлов, Л.И. Дворецкий // Архивъ внутренней медицины. – 2016; 2(28) – С. 34 – 41.

24. Инфаркт миокарда / Якушин С.С., Никулина Н.Н., Селезнев С.В. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 240 с.

25. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал 2023; 28(5): 5452. doi:10.15829/1560-4071-2023-5452. EDN EUDWYG.

26. Каретникова, В.Н. Инфаркт миокарда 2 типа: потенциал раннего выявления. / В.Н. Каретникова, А.В. Мотова, А.В. Осокина, Д.П. Голубовская, И.Р. Олейник, Е.А. Шмидт, И.И. Жидкова, Т.Б. Печерина, О.М. Поликутина, О.Л. Барбараш // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22(3). – С. 3474.

27. Константинова, Е.В. Инфаркт миокарда у молодых: причины и прогноз заболевания. / Е.В. Константинова, Н.М. Балаян, Н.А. Шостак // Клиницист. – 2016/2017. – Т. 4 (10/11). – С. 10-15.

28. Кручинова, С.В. Сравнительный анализ демографических, анамнестических, клинико-лабораторных и инструментальных данных у пациентов с инфарктом миокарда с обструктивным поражением и без обструктивного поражения коронарных артерий. / С.В. Кручинова, Е.Д. Космачева, В.А. Порханов // Сибирский медицинский журнал. – 2018. – Т. 33(4). – С. 69-75.

29. Кручинова, С.В. Анализ данных пациентов с инфарктом миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий при сравнении тотального регистра острого коронарного синдрома по Краснодарскому краю с

- зарубежными регистрами. / С.В. Кручинова, Е.Д. Космачева, С.А. Рафф, В.А. Порханов // Сибирский медицинский журнал. – 2018. – Т. 33(4). – С. 38-43.
30. Лобанова, Н.Ю. Нетрадиционные факторы риска и их значение в оценке сердечнососудистого риска у бессимптомных пациентов. / Н.Ю. Лобанова, Е.Н. Чичерина // Бюллетень сибирской медицины. – 2020. – Т. 19(2). – С. 182-188.
31. Макарова, А.В. Возрастной андрогенодефицит и особенности течения ишемической болезни сердца у мужчин после стентирования коронарных артерий. / А.В. Макарова, С.Б. Шустов, В.П. Кицышин, А.Л. Ярных // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2016. – Т. 8, №1. – С. 50-55.
32. Максимов, Н.И. Факторы риска и особенности течения острого инфаркта миокарда у лиц молодого возраста / Н.И. Максимов, Е.А. Кудрина, Т.Ю. Назипова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, №S2. – С. 72.
33. Максимов Н.И. Особенности течения инфаркта миокарда без обструкции коронарных артерий. / Н.И. Максимов, И.С. Гришин // Пермский медицинский журнал. – 2021. – Т. 38, № 4. – С. 36-41.
34. Мартынов, А.Ю. Инфаркт миокарда у молодого мужчины со специфическими факторами риска ишемической болезни сердца, длительно занимавшегося бодибилдингом. / А.Ю. Мартынов, М.Л. Диане, С. Байрамов // РМЖ. – 2020. – Т. 10. – С. 35-39.
35. Мокрышева, Н.Г. Проект клинических рекомендаций «Синдром гипогонадизма у мужчин». / И.И. Дедов, Н.Г. Мокрышева, Г.А. Мельниченко, и др. // Ожирение и метаболизм. – 2021. – 18(4). – С. 496-507. <https://doi.org/10.14341/omet12817>
36. Нагибина, Ю.В. Гендерные особенности медико-социальных показателей больных ишемической болезнью сердца с различным уровнем депрессии. / Ю.В. Нагибина, М.И. Кубарева, Д.С. Князева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. – Т. 20(1). – С. 24-25.

37. Новикова, И.А. Прогнозирование повторных сердечно-сосудистых событий в молодом возрасте. / И.А. Новикова, О.В. Хлынова, Л.А. Некрутенко // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 8, № 3-4. – С. 8-13.
38. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST электрокардиограммы / Федеральные клинические рекомендации, – 2021. – С. 157.
39. Пахтусов, Н.Н. Эндотелиальная дисфункция и воспаление у пациентов с ишемической болезнью сердца и необструктивным поражением коронарных артерий. / Н.Н. Пахтусов, А.О. Юсупова, Е.В. Привалова, Н.В. Хабарова, Ю.Н. Беленков // Кардиология. – 2021. – Т. 61(1). – С. 52-58.
40. Переверзева, К.Г. Приверженность лечению пациентов в отдаленном периоде наблюдения после перенесенного инфаркта миокарда (данные регистра РЕГАТА). / К.Г. Переверзева, С.С. Якушин, М.М. Лукьянов, О.М. Драпкина // Кардиология. – 2020. – Т. 60(10). – С. 66-72.
41. Подзолков, В.И. Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и коморбидная патология как причины инфаркта миокарда у молодого пациента / В.И. Подзолков, Н.А. Драгомирецкая, Д.У. Наткина // Клиническая медицина – 2015. – №93(10). – С. 52-57.
42. Пономаренко, И.В. Клинико-гемодинамические характеристики пациентов с острым коронарным синдромом молодого возраста / И.В. Пономаренко, И.А. Сукманова // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2018. – Т. 7, №1. – С. 14-20.
43. Рябов, В.В. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST у пациентов с необструктивным поражением коронарного русла: данные регистра РЕКОРД-3. / В.В. Рябов, А.Г. Сыркина, Н.В. Белокопытова, В.А. Марков, А.Д. Эрлих // Российский кардиологический журнал – 2017. – Т. 11(151). – С. 15-21.
44. Салямова, Л.И. Плейотропные вазопротективные эффекты высокодозовой терапии аторвастатином на фоне достижения целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности у пациентов в постинфарктном периоде. /

Л.И. Салямова, А.А. Хромова, О.Г. Квасова и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – 21(7). – С. 3157. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3157>.

45. Седых, Д.Ю. Трехлетний прогноз у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в зависимости от индекса массы тела: данные регистра острого коронарного синдрома города Кемерово. / Д.Ю. Седых, А.И. Герман, О.Н. Хрячкова, В.В. Кашталап, О.Л. Барбараш // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2022. – Т. 18(1). – С. 4-11.

46. Сережина, Е.К. Влияние половозрастных гормональных изменений на формирование и развитие сердечной недостаточности. / Е.К. Сережина, А.Г. Обрезан // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25(6). – С. 3710.

47. Скопец, И.С. Оценка взаимосвязи между риском по шкале GRACE и тяжестью поражения коронарного русла у молодых пациентов с острым коронарным синдромом / И.С. Скопец, Н.Н. Везикова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т.15, №3. – С. 31-36.

48. Смирнова, М.Д. Субклинические депрессия и тревога как дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с низким и умеренным риском (по данным десятилетнего наблюдения). / М.Д. Смирнова, О.Н. Свирида, Т.В. Фофанова, З.Н. Бланкова, Е.Б. Яровая, Ф.Т. Агеев, С.А. Бойцов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20(4). – С. 2762.

49. Сумин, А.Н. Коморбидность у больных ишемической болезнью сердца: гендерные особенности / А.Н. Сумин, Е.В. Корок, А.В. Щеглова, О.Л. Барбараш // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т.13. – №5. – С. 622-629.

50. Терновых, И.А. Исследование влияние приобретенного андрогенного дефицита у лиц молодого и среднего возраста на клинику и лечение инфаркта миокарда: автореф. дисс. ... канд.мед.наук: 14.01.04 и 14.01.05. – 2010. – 23 с.

51. Тиньков, А.Н. Алгоритмы прогнозирования неблагоприятного течения ИБС после впервые перенесенного инфаркта миокарда / А.Н. Тиньков, Н.И.

Московцева, М.В. Столбова // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2014. – № 2. – С. 164-165.

52. Тюзиков, И.А. Тестостерон и сердечно-сосудистые риски: мифы и новая правда о кардиологической безопасности андрогензаместительной терапии у мужчин. / И.А. Тюзиков, С.Ю.Калиниченко, Л.О.Ворслов и др. // Андрология и генитальная хирургия. – 2014. – №3. – С. 42-51.

53. Утегенов, Р.Б. Особенности диагностики и лечения ишемической болезни сердца у пациентов без обструктивного атеросклеротического поражения коронарных артерий. / Р.Б. Утегенов, И.С. Бессонов. // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2023. - № 2. – С. 30-37. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-30-37>

54. Хамитова А.Ф. Прогнозирование неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом с помощью современных биомаркеров: автореф. дисс. ... канд.мед.наук: 14.01.05. – 2019. – 24 с.

55. Хоанг, Х.Ч. Клинико-демографические характеристики, распространенность факторов риска и сопутствующих заболеваний у пациентов с инфарктом миокарда 2-го типа. / Х.Ч. Хоанг, А.А. Китбальян, П.В. Лазарев, В.В. Майсков, Е.Э. Школьникова, И.А. Мерай // Вестник РУДН. Серия: Медицина. – 2018. – Т.22, № 2. – С. 148-158.

56. Хоанг, Ч.Х. Инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий: современные подходы к диагностике и лечению. / Ч.Х. Хоанг, П.В. Лазарев, В.В. Майсков, И.А. Мерай, Ж.Д. Кобалава // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2019. – Т. 15(6). – С. 881-891.

57. Ходжиева, Г.Б. Влияние депрессии и тревожных состояний на течение острого инфаркта миокарда у пациентов молодого возраста. / Г.Б. Ходжиева, К.З. Ураков, Х.Э. Рахмонов, Ш.М. Джураев // Научно-медицинский журнал «Паёми Сино» («Вестник Авиценны») Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибни Сино. – 2010. – октябрь-декабрь №4. – С. 107-112.

58. Черняева, М.С. Острый инфаркт миокарда и расстройства аффективного спектра. / М.С. Черняева, М.М. Петрова, А.А. Савченко и др. // Сибирское медицинское обозрение. – 2015. – №3. – С. 5-14.
59. Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда (2018). Соглашение экспертов. Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24(3). – С. 107-138.
60. Шаповалова, Э.Б. Половые и гендерные различия сердечно-сосудистого риска. / Э.Б. Шаповалова, С.А. Максимов, Г.В. Артамонова // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. (4). – С. 99-104.
61. Шариф-Якан, А. Феномен замедленного коронарного кровотока, или кардиальный синдром Y (обзор) / А. Шариф-Якан, Д. Дивчев, У. Траутвейн, К.А. Нинабер // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2015. – №2. – С. 13-19.
62. Шерашов, А.В. Инфаркт миокарда без признаков обструктивного атеросклероза коронарных артерий. / А.В. Шерашов, А.С. Шилова, Е.С. Першина, Д.Ю. Щекочихин, А.В. Свет, М.Ю. Гиляров // Кардиология. – 2020. – Т. 60(3). – С. 89-95.
63. Шилова, А.С. Инфаркт миокарда без обструктивного атеросклероза коронарных артерий: современное состояние проблемы и подходы к диагностике. / А.С. Шилова, А.В. Шерашов, Е.С. Першина и др. // Клиницист. – 2018. – Т. 12 (3–4). – С. 10-14.
64. Эрлих, А.Д. Новая шкала прогнозирования смертельных исходов через 6 месяцев после острого коронарного синдрома. / А.Д. Эрлих // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25 (2). – С.3416. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-2-3416>.
65. Якушин, С.С. Инфаркт миокарда с необструктивным поражением коронарных артерий (MINOCA) – модный термин или новая диагностическая концепция? / С.С. Якушин // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии – 2018. – Т. 14(5). – С. 765-773.

66. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice / European Heart Journal. – 2021. – Vol. 42. – P. 3227-3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
67. Abdu F., Mohammed A., Liu L. et al. Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): A Review of the Current Position. *Cardiology* 2020. – Vol. 145. – P. 543-552. DOI: 10.1159/000509100.
68. Adam, A. Is the History of Erectile Dysfunction a Reliable Risk Factor for New Onset Acute Myocardial Infarction? / A. Adam, J.D. McDowall, S.J. Aigbodion // A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Urol* – 2020. – Vol. 14. – P. 122-129.
69. Adorni, M.P. High-Density Lipoprotein Function Is Reduced in Patients Affected by Genetic or Idiopathic Hypogonadism. / M.P. Adorni, F. Zimetti, B. Cangiano et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2019. – Vol. 104(8). – P. 3097–3107.
70. Alvarez, Ch. Coronary Slow-Flow Phenomenon as an Underrecognized and Treatable Source of Chest Pain: Case Series and Literature Review. / Ch. Alvarez, H.Siu // *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports.* – 2018. – Vol. 6. – P. 1-5.
71. Angkananard, T., Anothaisintawee, Th., Ingsathit, A. Mediation Effect of Neutrophil Lymphocyte Ratio on Cardiometabolic Risk Factors and Cardiovascular Events. / T. Angkananard, Th. Anothaisintawee, A. Ingsathit. // *Nature. Scientific reports.* – 2019. – Vol. 9. – P. 2618 <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39004-9>.
72. Anjum, M. Are their young coronaries old enough? Angiographic findings in young patients with acute myocardial infarction. / M. Anjum, M. Zaman, J. Fareedullah // *Ayub Med Coll Abbottabad* – 2019. – Vol. 31(2). – P.151-155.
73. Askin, L. The relationship between coronary artery disease and depression and anxiety scores. / L. Askin, K.E. Uzel, O. Tanrıverdi, V. Kavalci, O. Yavcin, S. Turkmen // *North Clin Istanb* – 2020. – Vol. 7(5). – P. 523-526.
74. Badran, H.M., Soliman M.A., Elmadbouh I., Ibrahim W.A., El Masry S.F. Relationship of coronary artery disease with testosterone level in young men undergoing coronary angiography. / H.M. Badran, M.A. Soliman, I. Elmadbouh,

- W.A. Ibrahim, S.F. El Masry // *Menoufia Med J* [serial online] – 2019. – Vol. 32. – P. 18-24.
75. Baou, C.E. Psychological therapies for depression and cardiovascular risk: evidence from national healthcare records in England / C.E. Baou, R. Desai, C. Cooper et al. // *European Heart Journal*. – 2023. – Vol.44, Issue 18. – P.1650–1662, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad188>
76. Barrientos, G. Androgen-Regulated Cardiac Metabolism in Aging Men. / G. Barrientos, P. Llanos, C. Basualto-Alarcón and M. Estrada // *Front. Endocrinol*. – 2020. – Vol. 11. – P. 316.
77. Basmah, S. Clues to Diagnose Myocardial Infarction in the Young. No Longer a Needle in the Haystack. / S. Basmah // *JACC*. – 2019. – Vol.73(5). – P. 585-588.
78. Billups, K. Erectile dysfunction as an early sign of cardiovascular disease. / K. Billups // *Int J Impot Res* – 2005. – Vol.17. – S19-S24.
79. Cai, J.J. Androgen actions on endothelium functions and cardiovascular diseases. / J.J. Cai, J. Wen, W-H. Jiang et al. // *Journal of Geriatric Cardiology*. – 2016. – Vol. 13. – P. 183-196.
80. Celano, Ch. Association between anxiety and mortality in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. / Ch. Celano, R. Millstein, A. Bedoya et al. // *Am Heart J*. – 2015. – Vol. 170(6). – P. 1105-1115.
81. Chen, Si. Relationship Between Different Risk Factor Patterns and Follow-Up Outcomes in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. / Si Chen, Q. Che, Q. Zheng et al. // *Front Cardiovasc Med*. – 2021. – Vol. 25 (8). – <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.633992>
82. Chistiakov, D.A. Role of androgens in cardiovascular pathology. / D.A. Chistiakov, V.A. Myasoedova, A.A. Melnichenko et al. // *Vascular Health and Risk Management*. – 2018. – Vol.14. – P. 283-290.
83. Cho, K.I. Gender differences in risk factors and clinical outcomes in young patients with acute myocardial infarction. /K.I. Cho, E. Shin, S.H. Ann on behalf of the KAMIR Registry, et al // *J Epidemiol Community Health*. – 2016. – Vol.70. – P. 1057-1064.

84. Choo, E.Ho. Prognosis and Predictors of Mortality in Patients Suffering Myocardial Infarction With Non-Obstructive Coronary Arteries. / E.Ho Choo, K. Chang, K.Y. Lee et al. // *J Am Heart Assoc.* – 2019. – 8. – P. e011990.
85. Christensen, D.M. Long-term mortality, cardiovascular events, and bleeding in stable patients 1 year after myocardial infarction: a Danish nationwide study. / D.M. Christensen, A.-M. Schjerning, L. Smedegaard et al. // *European Heart Journal.* – 2023. – Vol. 44. – P. 488–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac667>.
86. Cohen, B.E. State of the Art Review: Depression, Stress, Anxiety, and Cardiovascular Disease. / B.E. Cohen, D. Edmondson, I.M. Kronish // *American Journal of Hypertension.* – 2015. – Vol. 28, Issue 11. – P. 1295-1302.
87. Desai, M. Erectile Dysfunction and Coronary Artery Disease-the Practice Points. / M. Desai, G. Naik, U.S. Kamat et al. // *Interv. Cardiol.* – 2020. – Vol. 12(5). – P. 129-131.
88. Desai, M. Concurrence of erectile dysfunction and coronary artery disease among patients undergoing coronary angiography at a tertiary Medical College Hospital in Goa. / M. Desai, G. Naik, U.S. Kamat et al. // *Indian Heart Journal.* – 2020. – Vol. 72, Issue 2. – P. 123-125.
89. Dreyer, R.P. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries as compared with myocardial infarction and obstructive coronary disease: outcomes in a Medicare population. / R.P. Dreyer, R. Tavella, J. Curtis et al.// *Eur Heart J.* – 2020. – Vol. 41, №41(7). – P. 870-878.
90. Elamragy, A. Anxiety and depression relationship with coronary slow flow. / A. Elamragy, A. Abdelhalim Amr, M. Arafa et al. // *PLoS ONE.* – 2019. – Vol. 14 (9). – P. e0221918.
91. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries / *European Heart Journal.* – 2017. – Vol. 38. – P. 143–153 doi:10.1093/eurheartj/ehw149.
92. Ferrannini, G. Long-term prognosis after a first myocardial infarction: eight years follow up of the case-control study PAROKRANK. / G.Ferrannini,

- M.Almosawi, K.Buhlin et al. // Scand Cardiovasc J. – 2022. – Vol. 56 (1). – P.337–342. <https://dx.doi.org/10.1080/14017431.2022.2112072>.
93. Finley John, J. Coronary slow flow phenomenon: more than just an angiographic curiosity. / J. Finley John, P. Savage Michael // *Interventional Cardiology*. – 2012. – Vol. 4, Issue 3. – P. 337-347.
94. Gao, H. Acute Myocardial Infarction in Young Men Under 50 Years of Age: Clinical Characteristics, Treatment, and Long-Term Prognosis. / H. Gao, Y. Wang, A. Shen et al. // *International Journal of General Medicine*. – 2021. – Vol. 14. – P. 9321-9331.
95. Gencer, B. Cardiovascular risk and testosterone – from subclinical atherosclerosis to lipoprotein function to heart failure. / B. Gencer, M. Bonomi, M.P. Adorni, et al. // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. – 2021. – Vol. 22. – P. 257-274.
96. Gori, T. Two Coronary “Orphan” Diseases in Search of Clinical Consideration: Coronary Syndromes X and Y. / T. Gori, M. Fineschi // *Cardiovascular Therapeutics*. – 2012. – Vol. 30. – P. 58-65.
97. Gue, Y.X. MI with Non-obstructive Coronary Artery Presenting with STEMI: A Review of Incidence, Aetiology, Assessment and Treatment. / Y.X. Gue, R. Kanji, S. Gati et al. // *European Cardiology Review*. – 2020. – Vol. 15. – P. 20.
98. Guerrero-Romero, F. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. / F. Guerrero-Romero, L.E. Simental-Mendía, M. González-Ortiz, E. Martínez-Abundis, M.G. Ramos-Zavala, S.O. Hernandez-Gonzales, et al. // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2010. – Vol. 95. – P. 3347-3351.
99. Haider, A. Role of sex hormones in modulating myocardial perfusion and coronary flow reserve. / A. Haider, S. Bengs, A. Portmann, et al. // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2022. – Vol. 49(7). – P. 2209-2218.
100. Hetal, H. The Spontaneous Coronary Slow-Flow Phenomenon: Reversal by Intracoronary Nicardipine. / H. Hetal, A. Mehta, M. Mackenzie, L. Fischman David, et al. // *J Invasive Cardiol*. – 2019. – Vol. 31(3). – P. 42-45.

101. Huang, Q. Clinical characteristics in patients with coronary slow flow phenomenon. A retrospective study. / Q. Huang, F. Zhang, S. Chen, et al. // *Medicine*. – 2021. – Vol. 100. – P. 6.
102. Ibrahim, A. Erectile Dysfunction and Ischaemic Heart Disease. / A. Ibrahim, M. Ali, Th. Kiernan, et al. // *Eur Cardiol*. – 2018. – Vol. 13(2). – P. 98–103.
103. Janosi, A. Myocardial infarction without obstructive coronary artery disease (MINOCA) - prevalence and prognosis. / A. Janosi, T. Ferenci, Z. Koszegi, et al. // *Orv Hetil*. – 2019. – Vol. 160(45). – P. 1791-1797.
104. Jortveit, J. Incidence, risk factors and outcome of young patients with myocardial infarction. / J. Jortveit, A.H. Pripp, J. Langørgen, et al. // *Heart*. – 2020. – Vol. 106. – P. 1420-1426.
105. Karatas, M.B. Anxiety, Depression, and General Psychological Distress in Patients with Coronary Slow Flow. / M.B. Karatas, E. Sahan, K.S. Özcan, et al. // *Arq Bras Cardiol*. – 2015. – Vol. 105(4). – P. 362-370.
106. Karlsen, H.R. Anxiety as a risk factor for cardiovascular disease independent of depression: a prospective examination of community-dwelling men (the MrOS study). / H.R. Karlsen, K.L. Stone, K. Yaffe, et al. // *Psychology & Health*. – 2021. – Vol. 36:2. – P. 148-163.
107. Kirby, M. Testosterone and the Heart. / M. Kirby, G. Hackett, S. Ramachandran // *European Cardiology Review*. – 2019. – Vol. 14 (2). – P. 103–110.
108. Kloner, R.A. Testosterone and Cardiovascular Disease. / R.A. Kloner, C. Carson, A. Dobs et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2016. – Vol. 67 (5). – P. 545-557.
109. Konijnenberg, L. Pathophysiology and diagnosis of coronary microvascular dysfunction in ST-elevation myocardial infarction. / L. Konijnenberg, P. Damman, D. Duncker, et al. // *Cardiovasc Res*. – 2020. – Vol. 15; 116(4). – P. 787–805.
110. Konst, R.E. Diagnostic approach in patients with angina and no obstructive coronary artery disease: emphasising the role of the coronary function test. / R.E. Konst, P. Damman, D. Pellegrini, et al. // *Neth Heart J*. – 2021. – Vol. 29. – P. 121-128.

111. Lawesson, S.S. Gender perspective on risk factors, coronary lesions and long-term outcome in young patients with ST-elevation myocardial infarction. / S.S. Lawesson, U. Stenestrand, B. Lagerqvist, et al. // *Heart*. – 2010. – Vol. 96. – P. 453-459.
112. Lincoff A.M. Cardiovascular Safety of Testosterone-Replacement Therapy. / A.M.Lincoff, S. Bhasin, P. Flevaris, L.M. Mitchell, S. Basaria, W.E. Boden, G.R. Cunningham, C.B. Granger et al. // *N Engl J Med*. – 2023. – 389. – 107-117. doi: 10.1056/NEJMoa2215025.
113. Liu, Q. Erectile Dysfunction and Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. / Q. Liu, Y. Zhang, J. Wang, et al. // *The Journal of Sexual Medicine*. – 2018. – Vol. 15, Issue 8. – P. 1073-1082.
114. Lu, Y. Sex-Specific Risk Factors Associated With First Acute Myocardial Infarction in Young Adults. / Y. Lu, Li Shu-Xia, Y. Liu, et al. // *JAMA Network Open*. – 2022. – Vol. 5(5). – P. e229953.
115. Mauvais-Jarvis, F. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. / F. Mauvais-Jarvis, N. Merz, P. Barnes, et al. // *Lancet*. – 2020. – Vol. 396. – P. 565-582.
116. Min, J.K. Age- and Sex-Related Differences in All-Cause Mortality Risk Based on Coronary Computed Tomography Angiography Findings. / J.K. Min, A. Dunning, F.Y. Lin, et al. // *JACC*. – 2011. – Vol. 58, No. 8. – P. 849-860.
117. Mohammadzad, M. Echocardiographic and laboratory findings in coronary slow flow phenomenon: cross-sectional study and review. / M. Mohammadzad, K. Khademvatani, S. Gardeshkhah, et al. // *BMC Cardiovasc Disord*. – 2021. – Vol. 21. – P. 230.
118. Montone, R.A. Coronary Slow Flow Is Associated with a Worse Clinical Outcome in Patients With Takotsubo Syndrome. / R.A. Montone, L. Galiuto, M.C. Meucci, et al. // *Heart*. – 2020. – Vol. 106 (12). – P. 923-930.
119. Mukherjee, D. Role of Androgens in Cardiovascular Diseases in Men: A Comprehensive Review. / D. Mukherjee, K. Sen, S. Gupta, et al. // *Intechopen*. – 2020. – DOI: 10.5772/intechopen.85852.

120. Mukhopadhyay, S. Risk factors and angiographic profile of coronary slow flow (CSF) phenomenon in North Indian population: An observational study. / S. Mukhopadhyay, M. Kumar, J. Yusuf, et al. // *Indian Heart Journal*. – 2018. – Vol. 70. – P. 405-409.
121. Murat, B. Gender differences in clinical characteristics and in-hospital and one-year outcomes of young patients with ST-segment elevation myocardial infarction under the age of 40. / B. Murat, E. Kivanc, R. Dizman, et al. // *J Cardiovasc Thorac Res*. – 2021. – Vol. 13(2). – P. 116-124.
122. Nan, Li. Evaluation of Homocysteine in the Diagnosis and Prognosis of Coronary Slow Flow Syndrome. / Li Nan, T. Liuyang, J. Ren et al. // *Biomark Med*. – 2019. – Vol. 13(17). – P. 1439-1446.
123. Nijm, J., Jonasson, L. Inflammation and Cortisol Response in Coronary Artery Disease. / J.Nijm, L. Jonasson. // *Ann Med*. – 2009. – Vol. 41(3). – P. 224-233. doi: 10.1080/07853890802508934.
124. Nordenskjold, A.M. Predictors of adverse outcome in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary artery (MINOCA) disease. / A.M. Nordenskjold, T. Baron, K.M. Eggers et al. // *International Journal of Cardiology*. – 2018. – Vol. 261. – P. 18-23.
125. Özde, C. Assessment of the Relationship Between Coronary Flow Rates and Myocardial Perfusion Abnormality in Patients With Nonobstructive Coronary Artery Disease: An Observational Study in Cardiac Syndrome X and Coronary Slow Flow. / C. Özde, G. Aktüre, S. Aytakin, et al. // *Observational Study Nucl Med Commun*. – 2019. – Vol. 40(11). – P. 1122-1129.
126. Pasupathy, S. Myocardial Infarction With Non-obstructive Coronary Arteries – Diagnosis and Management. / S. Pasupathy, R. Tayella, S. McRae, et al. // *European Cardiology Review*. – 2015. – Vol. 10(2). – P. 79-82.
127. Pilz, S. Associations of Serum Cortisol with Cardiovascular Risk and Mortality in Patients Referred to Coronary Angiography. / S. Pilz, V. Theiler-Schwetz, Ch. Trummer, et al. // *Journal of the Endocrine Society*. – 2021. – Vol. 5(5). – P. 1-9.

128. Polyak, A. Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries. / A. Polyak, W. Frishman // *Cardiology in Review*. – 2021. – Vol. 29, Issue 3. – P. 110-114.
129. Rajan, S. Association of Symptoms of Depression With Cardiovascular Disease and Mortality in Low-, Middle-, and High-Income Countries. / S. Rajan, M. McKee, S. Rangarajan, et al. // *AMA Psychiatry*. – 2020. – Vol. 77(10). – P. 1052-1063.
130. Rakowski, T. Characteristics of patients presenting with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) in Poland: data from the ORPKI national registry. / T. Rakowski, G. De Luca, Z. Siudak, et al. // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. – 2019. – Vol. 47. – P. 462-466.
131. Rastrelli, G. Erectile dysfunction in fit and healthy young men: psychological or pathological? / G. Rastrelli, M. Maggi // *Transl Androl Urol*. – 2017. – Vol. 6(1). – P. 79-90.
132. Reiner, I.C. The association of chronic anxiousness with cardiovascular disease and mortality in the community: results from the Gutenberg Health Study. / I.C. Reiner, A.N. Tibubos, A.M. Werner, et al. // *Sci Rep*. – 2020. – Vol. 10. – P. e12436.
133. Sabouret, P. Modulation and personalization of therapy after acute coronary syndromes: the road to precision / P. Sabouret, J. Biondi-Zoccai, M. Banach et al. // *European Heart Journal*. – 2023. – Vol. 44, Issue 22. – P. 1965–1967. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad231>
134. Safdar, B. Presentation, Clinical Profile, and Prognosis of Young Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): Results From the VIRGO Study. / B. Safdar, E. Spatz, R. Dreyer, et al. // *J Am Heart Assoc*. – 2018. – Vol. 7. – P. e009174.
135. Sagris, M. Risk factors profile of young and older patients with myocardial infarction. / M. Sagris, S. Antonopoulos Alexios, Th. Panagiotis et al. // *Cardiovascular Research*. – 2022. – Vol. 118(10). – P. 2281–2292.
136. Salari, A. The Relationship between Depression Symptoms and Severity of Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Angiography. / A. Salari, A.

- Ashouri, A.J. Moghtader, et al. // *Iran J Psychiatry*. – 2020. – Vol. 15: 4. – P. 370-376.
137. Sanati, H. Coronary Slow Flow Phenomenon: Clinical Findings and Predictors. / H. Sanati, R. Kiani, F. Shakerian, et al. // *Res Cardiovasc Med*. – 2016. – Vol. 5(1). – P. e30296:1-5.
138. Sandoval, Y. Type 2 Myocardial Infarction. / Y. Sandoval, A.S. Jaffe // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. – Vol. 14(73). – P. 1846-1860.
139. Sanghvi, S. Clinical, demographic, risk factor and angiographic profile of coronary slow flow phenomenon: A single centre experience. / S. Sanghvi, R. Mathur, A. Baroopal, et al. // *Indian Heart Journal*. – 2018. – P. S290–S294.
140. Serpytis, P. Gender-Based Differences in Anxiety and Depression Following Acute Myocardial Infarction. / P. Serpytis, P. Navickas, L. Lukaviciute, A. Navickas, R. Aranauskas, R. Serpytis, A. Deksnyte, et al. // *Arq. Bras. Cardiol*. – 2018. – Vol. 111(5). – P. 676-683.
141. Seyis, S. Effect of Coronary Slow Flow on Intrinsicoid Deflection of QRS Complex. / S. Seyis // *Hindawi Cardiology Research and Practice*. – 2018. – P. 2451581.
142. Sezavar, S.H. Testosterone, Coronary Artery Disease, and the Syntax score in males: A case control study. / S.H. Sezavar, M. Hassanzadeh, S.H. Samadanifard, F.Z. Karimi // *J Integr Cardiol*. – 2018. – Vol. 4. – P. 1-4.
143. Schmitz, K. Prevalence, Clinical Factors, and Outcomes Associated With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Artery. / K. Schmitz, K. Groth, R. Mullvain, et al. // *Crit Pathw Cardiol*. – 2021. – Vol. 20(2). – P. 108-113.
144. Shamsi, F. Clinical Overview of Myocardial Infarction Without Obstructive Coronary Artery Disease (MINOCA). / F. Shamsi, Kh. Hasan, Sh. Hashmani, S. Jamal // *Journal of the Saudi Heart Association*. – 2021. – Vol. 33. – P. 9e15.
145. Shehab, A. Age-Related Sex Differences in Clinical Presentation, Management, and Outcomes in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Pooled Analysis of 15 532 Patients From 7 Arabian Gulf Registries. / A. Shehab,

A.S. Bhagavathula, K.F. Alhabib et al. // J Am Heart Assoc. – 2020. – Vol. 9(4). – P. e013880. (1-11).

146. Shojaeefar, E. Testosterone Level and Coronary Artery Disease in Iranian Men; a Systematic Review. / E. Shojaeefar, K. Aghaei, M. Abbasi Fashami, S. Nematollahi, F. Aliakbari, & A.R. Abedi // Men's Health Journal. – 2021. – 5(1). – P. e22. (1-6).

147. Singh, Bh. The Prevalence, Clinical Spectrum and the Long Term Outcome of ST-segment Elevation Myocardial Infarction in Young - A Prospective Observational Study. / Bh. Singh, A. Singh, A. Goyal et al. // Cardiovasc Revasc Med. – 2019. – Vol. 20(5). – P. 387-391.

148. Singh, A. Cardiovascular Mortality After Type 1 and Type 2 Myocardial Infarction in Young Adults. / A. Singh, A. Gupta, E. De Philippis, et al. // J Am Coll Cardiol. – 2020. – Vol. 75(9). – P. 1003–1013.

149. Smilowitz, N.R. Mortality of Myocardial Infarction by Sex, Age, and Obstructive Coronary Artery Disease Status in the ACTION Registry — GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry — Get With the Guidelines). / N.R. Smilowitz, A.M. Mahajan, M.T. Roe, et al. // Circ Cardiovasc Qual Outcomes. — 2017. – Vol. 10(12). – P. e003443.

150. Soum D. Lokeshwar. Decline in Serum Testosterone Levels Among Adolescent and Young Adult Men in the USA. / Lokeshwar D.Soum, Premal Patel, Richard J Fantus et al. // Eur Urol Focus. – 2021. – Vol.7(4). – P. 886-889. doi: 10.1016/j.euf.2020.02.006. Epub 2020 Feb 18.

151. Sykes, R. What an Interventionalist Needs to Know About MI with Non-obstructive Coronary Arteries. / R. Sykes, D. Doherty, K. Mangion et al. // Interventional Cardiology Review. — 2021. – Vol. 16. – P. e10.

152. Talebi, S. Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease (MINOCA): a Review of the Present and Preview of the Future. / S. Talebi, P. Jadhav, Tamis-Holland // Current Atherosclerosis Reports. — 2021. – Vol. 23. – P. 49.

153. Tamis, J. Contemporary Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease. A Scientific Statement From the American Heart Association. / J. Tamis, H. Jneid, S. Agewall, et al. // *Circulation*. — 2019. — Vol. 139. — P. e891–e908.
154. Tao Li-Chan. Triglyceride-glucose index as a marker in cardiovascular diseases: landscape and limitations. / Li-Chan Tao, Jia-ni Xu, Ting-ting Wang et al. // *Cardiovascular Diabetology*. — 2022. — Vol. 21. — P. 68. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01511-x>.
155. Tung, B. Characteristics and outcomes of young patients with ST segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: retrospective analysis in a multiethnic Asian population. / B. Tung, Ng Zhe Yan, W. Kristanto, et al. // *Open Heart*. — 2021. — Vol. 8. — P. e001437 (1-8).
156. Vancheri, F. Coronary Microvascular Dysfunction. / F. Vancheri, G. Longo, S. Vancheri et al. // *J. Clin. Med.* — 2020. — Vol. 9. — P. 2880.
157. Vidal-Perez, R. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: A comprehensive review and future research directions. / R. Vidal-Perez, Ch. Casas, R. Agra-Bermejo, et al. // *World J Cardiol*. — 2019. — Vol. 11(12). — P. 305-315.
158. Vranken, N. MINOCA: The caveat of absence of coronary obstruction in myocardial infarction. / N. Vranken, T. Pustjens, E. Kolkman, et al. // *IJC Heart & Vasculature*. — 2020. — Vol. 29. — P. 100572.
159. Vural, M. Coronary Artery Disease in Association with Depression or Anxiety among Patients Undergoing Angiography to Investigate Chest Pain. / M. Vural, O. Satiroglu, B. Akbas et al. // *Texas Heart Institute Journal*. — 2009. — Vol. 17. — P. 23.
160. Weferling, M. Association Between Primary Coronary Slow-Flow Phenomenon and Epicardial Fat Tissue. / M. Weferling, J. Vietheer, T. Keller et al. // *J Invasive Cardiol*. — 2021. — Vol. 33(1). — P. E59-E64.
161. Xu, B. Clinical Outcomes and Predictors of ST-Elevation Versus Non-ST-Elevation Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries. / B. Xu, F.A. Abdu, L. Liu, et al. // *Am J Med Sci*. — 2020. — Vol. 360(6). — P. 686-692.

162. Yang, J. Risk Factors and Outcomes of Very Young Adults Who Experience Myocardial Infarction: The Partners YOUNG-MI Registry. / J. Yang, D.W. Biery, A. Singh et al. // *Am J Med.* – 2020. – Vol. 133(5). – P. 605-612.e1.
163. Yannas, D. Erectile Dysfunction Is a Hallmark of Cardiovascular Disease: Unavoidable Matter of Fact or Opportunity to Improve Men's Health? / D. Yannas, F. Frizza, L. Vignozzi et al. // *J. Clin. Med.* — 2021. – Vol. 10(10). – P. 2221.
164. Yeap, Bu. Androgens and Cardiovascular Disease in Men. / B. Yeap, G. Dwivedi, Chih, et al. // South Dartmouth 2019 Feb 2. FREE web-text, WWW.ENDOTEXT.ORG.
165. Yunyun, W. Analysis of risk factors of ST-segment elevation myocardial infarction in young patients. / W. Yunyun, L. Tong, L. Yingwu, et al. // *BMC Cardiovasc Disord.* — 2014. – Vol. 14. – P. 179-184.
166. Zhao, J.V. The role of testosterone in chronic kidney disease and kidney function in men and women: a bi-directional Mendelian randomization study in the UK Biobank. / J.V.Zhao, M.C. Schooling. // *BMC Medicine.* – 2020. – Vol. 18. – P. 1-10. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01594-x>
167. Zhu, X. Clinical Profile and Outcome in Patients with Coronary Slow Flow Phenomenon. / X. Zhu, H. Shen, F. Gao, et al. // *Hindawi Cardiology Research and Practice Volume.* — 2019. – 9168153. doi. [org/10.1155/2019/9168153](https://doi.org/10.1155/2019/9168153).