

Особенности прогнозирования при остром коронарном синдроме у мужчин и женщин

Р.Т. Сайгитов¹, М.Г. Глезер², Д.П. Семенцов², Н.А. Малыгина¹

¹Российский научно-исследовательский институт геронтологии Росздрава, ²Городская клиническая больница № 59. Москва, Россия

Gender-specific prognosis in acute coronary syndrome

R.T. Saygıtov¹, M.G. Glezer², D.P. Sementsov², N.A. Malygina¹

¹Russian Research Institute of Gerontology, Russian Federal Agency of Health and Social Development,

²City Clinical Hospital No. 59. Moscow, Russia.

Цель. Изучить возможности прогнозирования госпитальных исходов при остром коронарном синдроме (ОКС) с учетом пола больных.

Материал и методы. В сплошное исследование включены больные с признаками острой ишемии миокарда (n=1035). Роль клинических и лабораторных показателей в прогнозе ОКС оценивалась методом бинарной логистической регрессии.

Результаты. В возрасте < 65 лет развитие ОКС у мужчин чаще завершалось развитием Q-образующего инфаркта миокарда — 23,4% и 9,7% у женщин (p<0,001), тогда как в пожилом возрасте > 65 лет структура ОКС у мужчин и женщин практически не различалась. Женщин чаще госпитализировали с отягощенным кардиоваскулярным анамнезом, случаями диабета, они в возрасте < 65 лет более активно использовали антиишемические препараты в регулярной терапии артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. Однофакторный анализ переменных, зарегистрированных при поступлении, показал, что предикторы летального исхода ОКС можно объединить в 3 группы: факторы риска (ФР) с независимым от пола влиянием на прогноз заболевания; ФР с различной степенью влияния; ФР с изолированным, в пределах пола, эффектом. Оценка вероятности летального события в многофакторной модели была более эффективной у мужчин, чем у женщин — объясненная дисперсия 72,4% и 48,5%, площадь под кривой 0,99 и 0,93 соответственно.

Заключение. Раздельное, с учетом пола больных, изучение ФР и их предиктивной способности является оптимальным при решении задач прогнозирования госпитальных исходов ОКС.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, пол, прогнозирование, факторы риска.

Aim. To study the gender-specific perspectives of in-hospital outcome prognosis in acute coronary syndrome (ACS) patients.

Material and methods. In total, 1035 consecutive patients with acute myocardial ischemia were included in the study. The role of clinical and laboratory parameters in ACS prognosis was assessed by binary logistic regression.

Results. Under age of 65 years, ACS in males resulted in Q-myocardial infarction (MI) more often (23.4%) than in females (9.7%; p<0.001). In patients over 65, ACS structure was similar for both genders. Women were hospitalized with cardiovascular pathology or diabetes mellitus in anamnesis more often; females under 65 used anti-ischemic medications in arterial hypertension (AH) and coronary heart disease (CHD) therapy more actively. In univariate analysis of baseline parameters, predictors of fatal ACS outcome might be divided into three groups: risk factors (RF) with gender-independent outcome impact; RF with varying impact; RF with gender-specific impact. In a multivariate model, fatal outcome probability assessment was more effective in males than in females: explained dispersion was 72.4% and 48.5%, area under curve — 0.99 and 0.93, respectively.

Conclusion. Gender-specific study on RF and their predictive value is optimal for predicting in-hospital outcomes of ACS.

Key words: Acute coronary syndrome, gender, prognosis, risk factors.

© Коллектив авторов, 2006

Тел.: (495) 189-86-52

Факс: (495) 187-29-77

e-mail: sayruslan@mail.ru

Прогнозирование исходов острого коронарного синдрома (ОКС) — важная составляющая ведения больных с признаками острой ишемии миокарда в ранние сроки госпитального наблюдения. Предлагаемые для этих целей модели госпитального риска оценивают вероятность летальных событий без учета особенностей развития данного состояния у мужчин и женщин [5]. Наряду с этим, при изучении различий в группах больных с ОКС, разделенных по полу, анализируются преимущественно анамнестические показатели [10], тогда как роль лабораторных и электрокардиографических (ЭКГ) признаков в летальном исходе заболевания остается практически не освещенной.

Целью данного исследования явилось изучение факторов риска (ФР) у мужчин и женщин при ОКС и возможностей их использования для госпитального прогноза исходов болезни.

Материалы и методы

Всплошное, проспективное исследование (1.05.2003–31.12.2003г, ГКБ № 59) были включены больные ($n=1001$) с клиническими признаками или симптомами, позволяющими подозревать острый инфаркт миокарда (ОИМ) или нестабильную стенокардию (НС). Также ретроспективно анализировались случаи ($n=34$) атипичного течения острой ишемии миокарда. При поступлении в стационар учитывались клиничко-демографические характеристики текущего заболевания — пол, возраст, сроки поступления, артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС) и др., клеточный и биохимический состав периферической крови, изменения конечной части желудочкового комплекса на ЭКГ — подъем сегмента ST $\geq 0,5$ мм, депрессия ST ≥ 1 мм, инверсия зубца T ≥ 1 мм, патологический зубец Q в двух и более отведениях. В ходе госпитального наблюдения регистрировались изменения в диагнозе, а также случаи неблагоприятного развития ОКС: смерть, рецидив ИМ, в т.ч. случаи ИМ, осложнившие течение НС, инсульт.

При статистическом анализе результатов исследования использовали программу SPSS 11.0. Сравнение протяженных величин, представленных в виде среднего $\pm$ стандартное отклонение, осуществлялось с помощью t-теста для независимых выборок. Для оценки различий дискретных величин применяли критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Влияние переменной на вероятность клинического события определялось отношением шансов (ОШ) и соответствующим 95% доверительным интервалом (95% ДИ), рассчитанными методом бинарной логистической регрессии в однофакторном и в многофакторном анализе. При многофакторном анализе выделение значимых переменных проводили методом пошаговой элиминации с остановкой при уровне значимости включенных переменных $p < 0,05$. Объем прогностической информации, определяемый регрессионной моделью, описывался объясненной дисперсией в модификации по Наделькеркесу (R^2). Дискриминантная способность многофакторной

модели оценивалась с использованием программной опции ROC Curve (площадь под кривой), результаты которой (возможный диапазон значений от 0 до 1; порог эффективности 0,5) указывают на качество классификации.

Результаты

В исследование были включены 1035 больных, из них 51,6% женщин; 61,5% — больные > 65 лет (таблица 1). Среди пациентов в возрасте < 65 лет преобладали мужчины, составившие более двух третей всех поступивших в стационар. В среднем они были младше женщин, поступали с относительно низким систолическим АД (САД) и частым указанием на признаки остро возникшей сердечной недостаточности (СН) — класс ≥ 2 по Killip T 1967. Вместе с этим, мужчины этой возрастной группы реже имели артериальную гипертензию (АГ) и сахарный диабет (СД), они чаще курили. При наличии АГ и ишемической болезни сердца (ИБС) в анамнезе молодые мужчины реже использовали в регулярной терапии нитраты, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и β -адреноблокаторы, а около половины мужчин на момент развития клинического события и вовсе не лечились, либо отдавали предпочтение нерегулярному использованию препаратов указанных лекарственных групп.

Среди пожилых больных, напротив, преобладали женщины (64,7%). Средние значения САД и ЧСС у пожилых женщин при поступлении были выше таковых у мужчин. Они чаще госпитализировались с указанием на АГ, ИБС, СД и инсульт в анамнезе. Напротив, случаи ИМ в анамнезе у женщин пожилого возраста регистрировались с меньшей частотой 45,1% vs 56,9% у мужчин ($p=0,005$). Характер терапии АГ и ИБС, предшествовавшей клиническому событию, у мужчин и женщин в пожилом возрасте практически не различался. Исключением явилось более редкое использование женщинами нитратов. В то же время, пожилые мужчины в сравнении с женщинами < 65 лет чаще прибегали к лекарственной терапии, отдавая предпочтение нитратам и ИАПФ (в обоих случаях $p < 0,001$). В свою очередь, пожилые женщины реже использовали β -адреноблокаторы ($p=0,056$).

В ходе госпитального наблюдения ИМ как причина госпитализации был верифицирован у 43,8% больных, диагноз НС у 44,7%, развитие ОКС не подтвердилось в 11,5% случаев. У молодых мужчин Q-образующий ИМ (Q-ИМ) регистрировался чаще, неQ-ИМ с сопоставимой

Таблица 1

Общая характеристика больных с ОКС

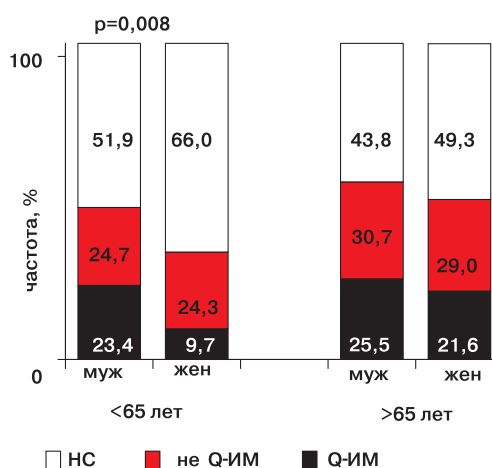
Показатель	<65 лет, % больных		p	>65 лет, % больных		p
	Мужчины	Женщины		Мужчины	Женщины	
Всего, n (%)	276 (69,3)	122 (30,7)	-	225 (35,3)	412 (64,7)	-
При поступлении						
Возраст, годы	53±8	56±7	0,001	73±6	75±6	0,001
САД, мм рт ст	137±27	144±28	0,031	142±30	149±31	0,006
ЧСС, уд/мин	80±21	78±20		81±24	85±24	0,063
Класс ≥2, Killip T.	8,7	3,3	0,051	22,2	26,5	
В анамнезе						
АГ	74,3	85,2	0,015	88,4	96,6	0,001
ИБС	65,3	69,7		82,9	91,0	0,002
Аритмия	11,2	16,8		29,9	26,6	
Хроническая СН	6,7	10,1		18,6	20,2	
СД	6,5	17,2	0,001	13,3	25,8	0,001
ИМ	33,7	29,5		56,9	45,1	0,005
Инсульт	5,6	5,9		7,7	13,9	0,020
Курение	67,5	22,7	0,001	32,3	8,2	0,001
Терапия до поступления*						
Нитраты	28,2	42,9	0,040	53,9	42,8	0,029
ИАПФ	32,5	51,4	0,010	55,3	60,4	
β-адреноблокаторы	35,9	50,0	0,058	39,0	37,6	
Аспирин	23,1	31,4		28,4	24,5	
Не лечились	47,0	22,9	0,001	24,8	21,9	

Примечание: * - больные АГ и ИБС в анамнезе (n=625 чел).

частотой, а случаи НС, напротив, отмечались значительно реже, чем у женщин (рисунок 1). У пожилых больных, частота указанных состояний в группах сравнения практически не различалась. В то же время, в группе пожилых женщин отмечено двукратное увеличение доли больных с Q-ИМ и снижение (>30%) частоты НС в сравнении с аналогичными показателями в группе женщин < 65 лет.

Летальные события за период госпитального наблюдения — медиана 18 (14; 22) дней, были зарегистрированы у 1,1% мужчин < 65 лет и ни одного случая у женщин ($p>0,05$), а также у 8,0% и 8,7% мужчин и женщин пожилого возраста ($p>0,05$). В целом, показатель летальности у мужчин был несколько ниже такового у женщин — 4,2% и 6,7% ($p=0,072$). В свою очередь, развитие комбинированной конечной точки (смерть, рецидив ИМ, инсульт) было отмечено у 4,7% молодых мужчин, ни одного события у женщин ($p=0,012$), а также у 12,4% и 13,8% мужчин и женщин пожилого возраста ($p>0,05$).

Анализ клинико-лабораторных показателей, зарегистрированных при поступлении в стационар, показал, что спектр ФР, а также



Примечание: * — без учета случаев неподтвержденного ОКС («Другой» сердечный/несердечный диагноз).

Рис. 1 Структура ОКС (окончательные диагнозы) у больных разных возрастных групп *.

степень их влияния на прогноз заболевания во многом зависели от пола больного. Если величина риска с возрастом и в случае ранней госпитализации (<12 ч с момента развития события) у мужчин и женщин не различалась, то риск при

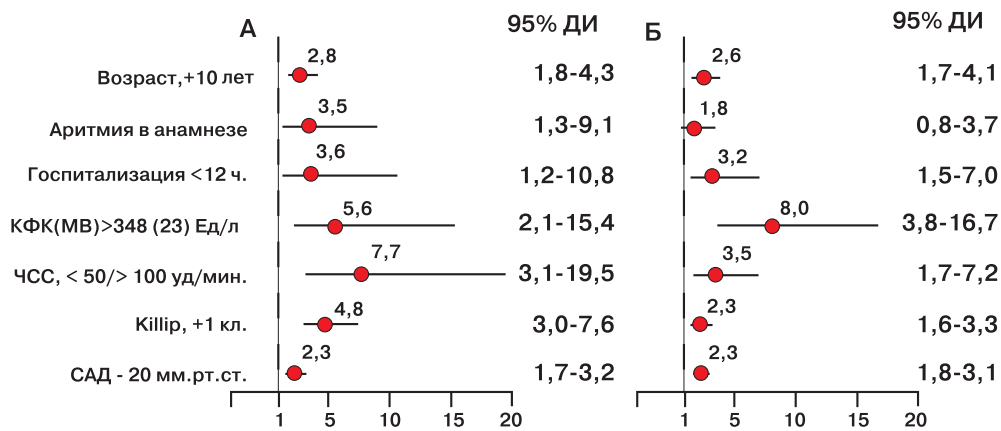


Рис. 2 Клинические признаки в прогнозе летального исхода ОКС: А – мужчины, Б – женщины.

наличии любых нарушений ритма в анамнезе и при поступлении (случаи бради- и тахикардии) был выше у мужчин (рисунок 2). Напротив, определение диагностических уровней (креатинфосфокиназа) КФК/КФК-МВ увеличивало риск смерти у женщин более значительно – ОШ 8,0 (3,8; 16,7) в сравнении с 5,6 (2,1; 15,4) у мужчин. Низкое САД, в целом, свидетельствовало о сопоставимом увеличении риска. В то же время, его значимое увеличение наблюдалось у женщин при АД < 120 мм рт.ст., у мужчин – < 100 мм рт.ст.

Низкое содержание гемоглобина, гематокрита, натрия, а также гиперкреатинемия и высокие значения фибриногена практически не влияли на риск смерти у мужчин, тогда как у женщин данные показатели ассоциировали с относительно высокой вероятностью летального события (рисунок 3); в случае с фибриногеном риск летального события был связан с его

концентрацией > 600 мг%. У женщин с гипергликемией и гиперкалиемией ОШ было вдвое выше аналогичного у мужчин.

Изменения на ЭКГ, зарегистрированные при поступлении, также свидетельствовали о различиях при прогнозировании исходов ОКС в группах, разделенных по полу (рисунок 4). Изолированная элевация, как и изолированная депрессия сегмента ST, не влияли на риск смерти у мужчин, тогда как у женщин указанная динамика желудочкового комплекса на ЭКГ увеличивала риск в 6,9 (1,8; 27,2) и 4,6 (1,7; 12,8) раза, соответственно. Сочетание элевации ST с депрессией указанного сегмента в реципрокных отведениях указывало на почти десятикратное увеличение риска, как у мужчин, так и у женщин. В свою очередь, блокада ножек пучка Гиса (БНПГ) была более значима в прогнозе летального исхода ОКС у мужчин. Инверсия зубца Т сопровождалась снижением риска смерти в 4,3

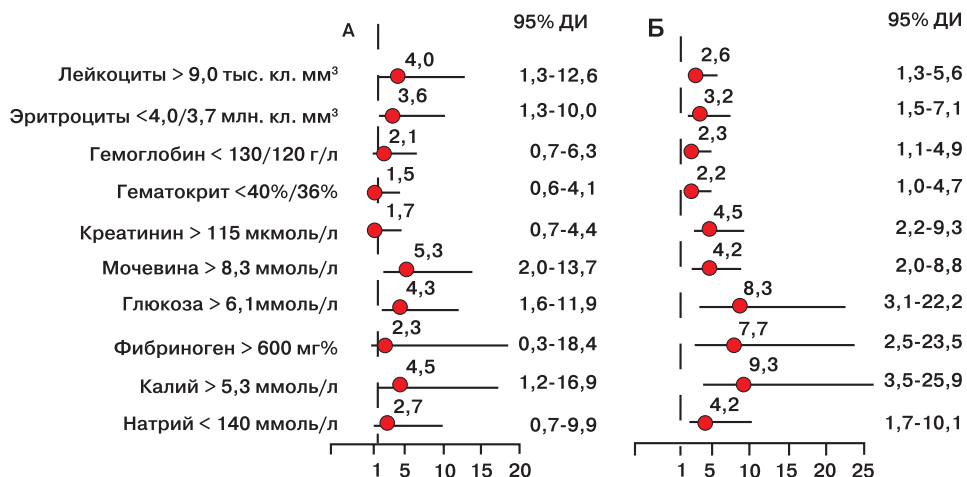


Рис. 3 Показатели клеточного и биохимического профилей периферической крови в прогнозе летального исхода ОКС: А – мужчины, Б – женщины.

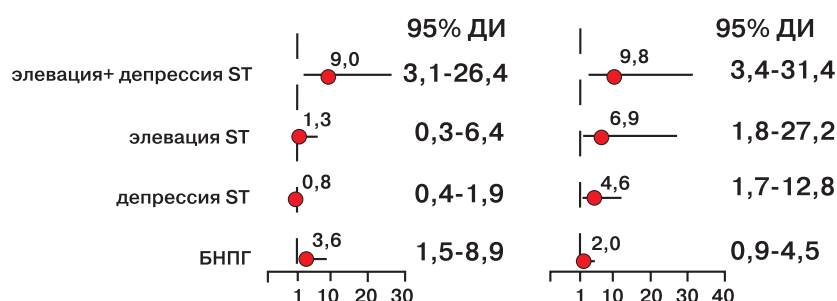


Рис. 4 ЭКГ показатели в прогнозе летального исхода ОКС: А – мужчины, Б – женщины.

(1,2; 14,9) и 3,2 (1,4; 7,3) раза у мужчин и женщин, соответственно. Патологический зубец Q, зафиксированный в момент госпитализации, прогностического значения не имел.

Многофакторный анализ изученных показателей выявил, что наиболее значимыми в прогнозе исходов ОКС у мужчин являлись возраст, величина САД, ЧСС, наличие диагностически значимого повышения КФК/КФК-МВ, эритропения, гиперкалиемия, лейкоцитоз и сочетанная динамика ST (элевация+депрессия). У женщин спектр использованных в многофакторной модели показателей существенно отличался. Наряду с возрастом, уровнем САД и диагностическими уровнями КФК/КФК-МВ, значимыми в прогнозе являлись такие показатели, как концентрация фибриногена ≥ 600 мг%, гипергликемия, гиперкреатинемия, а также наличие изменений зубца Т, зафиксированных на первой ЭКГ (протективный фактор). Кроме того, различалась и прогностическая значимость отдельных переменных, включенных в многофакторную модель (рисунок 5).

В частности, у мужчин $> 60\%$ эффекта модели приходилось на такие показатели как возраст (25,1%), величина САД (18,8%) и сочетанная динамика ST (17,2%). У женщин сопоставимый объем информации определяли уровень САД (23,1%), диагностическое содержание биомаркеров некроза (25,8%) и гипергликемия (19,5%). Модель, полученная по мужской выборке, имела лучшие статистические характеристики: $R^2=72,4\%$ в сравнении с 48,5% у женщин, площадь под кривой 0,99 и 0,93 соответственно, а также более уверенно определяла вероятность неблагоприятного исхода. В частности, медиана вероятности летального события в группе умерших мужчин составила 68% (24; 87) в сравнении с 27% (9; 75) у женщин ($p=0,057$), а ее критический уровень $> 80\%$ был зафиксирован у 40,0% и 14,8% умерших мужчин и женщин, соответственно (рисунок 6).

Обсуждение

Течение ОКС отличает высокая частота летальных исходов и нефатальных осложнений

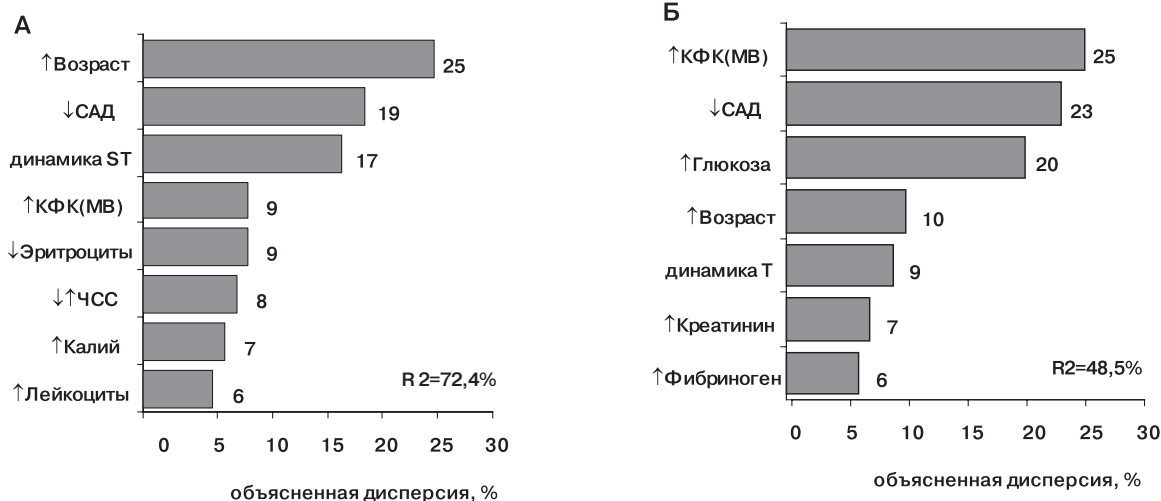


Рис. 5 Многофакторное прогнозирование летального события при ОКС: А – мужчины, Б – женщины.

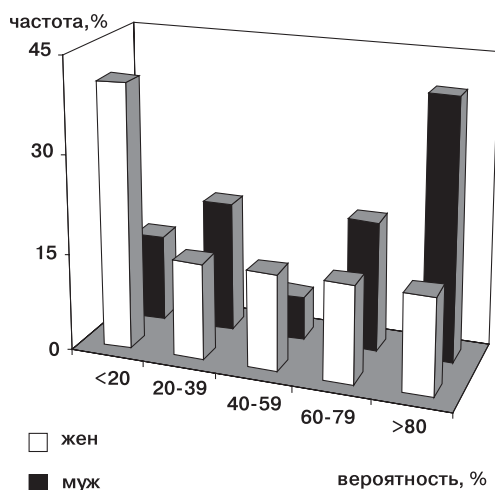


Рис. 6 Прогнозируемая вероятность летального события (умершие больные).

(рецидив ИМ, инсульт), развивающихся как в стационаре, так и в ходе постгоспитального периода наблюдения [1,8]. Частота указанных событий у женщин может значительно превышать таковую у мужчин, даже на фоне относительно благоприятной структуры ОКС: меньшая частота ИМ с подъемом (СП) ST, меньшая доля ИМ у больных с ОКС без подъема (БП) ST [10,15]. Риск летального исхода, связанный с женским полом, в значительной степени, определяется их относительно старшим возрастом и ассоциированными с ним факторами [4,10]. В пользу этого свидетельствуют результаты настоящего исследования. В возрасте < 65 у женщин не было зарегистрировано ни одного клинического события, осложнившего течение ОКС. Данное наблюдение сочеталось с низкой частотой у женщин этой возрастной группы Q-ИМ. Кроме того, обращает на себя внимание большая приверженность молодых женщин к регулярной терапии АГ и ИБС, предшествовавших развитию текущего обострения. Не исключено, что следствием этого является благоприятная структура ОКС, зарегистрированная у женщин в возрасте < 65 лет. На это указывает и тот факт, что вероятность развития ИМ (как причины госпитализации) у нелеченых пациентов была вдвое выше таковой у больных, получавших регулярную терапию — ОШ 1,9 (1,3; 2,8) ($p < 0,001$).

В числе причин, препятствующих развитию или тяжелому течению ОКС у молодых женщин можно указать на протективную роль эстрогенов в предменопаузальном периоде [7], высокую тромболитическую активность сыворотки крови [16], выраженную способность к развитию коллатерального коронарного кровотока

[11], относительно низкую распространенность курения [15]. Обострение ИБС у женщин чаще протекает на фоне интактных либо минимально измененных коронарных артерий [10], что существенно улучшает прогноз заболевания. В пожилом возрасте протективное значение указанных факторов снижается, чаще регистрируются случаи АГ и ИБС [15], отмечаются относительно высокие уровни протромботических факторов и атерогенных липидов [3,9].

Указанные особенности течения ИБС у мужчин и женщин находят подтверждение в исследованиях здоровых лиц и пациентов с относительно стабильным течением ИБС. В то же время, изучение роли ФР в период обострения ИБС чаще всего ограничивается анализом анамнестических показателей или данных коронароангиографии. Проведенное исследование, в свою очередь, показало, что предикторы летального исхода ОКС можно объединить в 3 группы:

- ФР с независимым от пола влиянием на прогноз заболевания;
- ФР с различной степенью влияния;
- ФР с зависимым от пола больного эффектом на риск летального исхода.

В первом случае речь идет о таких показателях как возраст, сроки госпитализации, уровень эритроцитов, мочевины, сочетанные элевация и депрессия сегмента ST. Среди признаков с различной степенью влияния на прогноз ОКС были выделены такие, как величина САД — у женщин < 120, у мужчин < 100 мм рт.ст., нарушения ритма сердца на момент поступления в стационар, признаки некроза сердечной мышцы. Наиболее интересна группа ФР, эффект которых связан с полом больных. В частности, обращает на себя внимание преимущественное значение при оценке риска у женщин гиперкреатинемии, гипергликемии, гиперкалиемии, признаков анемии и содержание фибриногена (>600 мг%). Роль гипергликемии и высокого уровня фибриногена в прогнозе течения ИБС у женщин была отмечена и в более ранних исследованиях [9,17]. Однако определение прогностической ценности гиперкреатинемии только у женщин было неожиданным. Это обстоятельство может иметь существенное значение, т.к. данный показатель широко используется при построении прогностических моделей исходов ОКС, но во всех случаях без учета половых особенностей его предиктивной значимости [5].

Сложно оценить ассоциированный только с женским полом эффект изолированной динамики сегмента ST. И это притом, что только элевация ST регистрировалась чаще у мужчин — 12,5% и 6,3% соответственно ($p < 0,001$), а только депрессия у женщин — 22,5% и 36,0% соответственно ($p < 0,001$). Интересно отметить, что у мужчин с изолированной элевацией ST ИМ был подтвержден только в 45,9% случаев, тогда как у женщин в 78,8% ($p = 0,002$), причем указанная закономерность наблюдалась исключительно в пожилом возрасте. Возможно, что относительно мягкий критерий, использованный при регистрации подъема сегмента ST ($\geq 0,5$ мм), является менее специфичным признаком ишемии миокарда у мужчин, а, следовательно, и применение его в прогнозе ОКС менее эффективно, чем у женщин.

Многофакторный анализ исследованных показателей подчеркнул значимость раздельного моделирования исходов ОКС для мужчин и женщин. В частности, полученные модели различались не только спектром использованных показателей, но и их значимостью с точки зрения прогноза заболевания. Только уровень САД определял риск летального события в одинаковой степени у мужчин и у женщин. Возраст, в свою очередь, был более значим в прогнозе у мужчин, что связано, по всей видимости, с большей однородностью женщин по данному признаку: > 77% женщин и только ~ 45% мужчин были > 65 лет). В условиях развития летальных исходов преимущественно у пожилых (> 95% всех летальных исходов) данное обстоятельство способно существенно снизить предиктивную ценность признака. Для сравнения, в общей группе больных возраст прогнозировал летальность в 2,4 раза эффективнее, нежели в группе больных пожилого возраста. Интересен и тот факт, что более половины использованных в многофакторной модели признаков у мужчин и женщин не совпадали. В случае с эритропенией и гипергликемией зависимость от пола эффект находит объяснение в популяционном распределении этих ФР с пиковым увеличением случаев анемии у мужчин старческого возраста и, напротив, преимущественным нарушением метаболизма глюкозы у пожилых женщин [6, 17]. Высокие уровни лейкоцитов, как и склонность к тахикардии также могли быть ассоциированы с риском преимущественно у мужчин [12].

Лучшие статистические показатели модели, построенной при использовании мужской выборки, отразили ее высокую эффективность при расчете значений вероятности риска. Вместе с этим, было зарегистрировано достаточно большое количество летальных случаев, особенно среди женщин (>40%), в отношении которых многофакторные модели рассчитывали минимальную вероятность летального события (<20%). Анализ причин смерти показал, что независимо от пола больных более половины таких исходов (53,8%), а также ~ 40% случаев смерти с рассчитанной вероятностью в диапазоне 20-39%, явились результатом развития фатального рецидива ИМ или инсульта. Для сравнения, среди умерших с высокой вероятностью летального события (>80%), рассчитанной при поступлении, частота указанного осложнения была значительно меньшей (9,1%; $p = 0,036$). Невысокая эффективность полученной модели в отношении случаев рецидива ИМ находит подтверждение в результатах других исследований, в которых прогнозирование развития комбинированной конечной точки (смерть, рецидив ИМ и/или тяжелая постинфарктная стенокардия) значительно уступало по точности прогнозу, построенному на оценке вероятности только случаев смерти [2, 13]. Не исключено, что в подобных случаях оправдано использование клинических показателей, полученных не при поступлении в стационар, а в момент развития осложнения, либо в процессе динамического наблюдения за течением ОКС. При этом можно ожидать, что использование подобных данных в рамках исходной регрессионной модели будет также достаточно эффективным.

В заключении необходимо отметить, что определение риска летальных событий раздельно у мужчин и женщин широко практикуется при построении долгосрочных (5 лет) прогнозов как при стабильном течении ИБС, так и для больных, перенесших ИМ [12, 14]. Не исключено, что применение аналогичного подхода в остром периоде заболевания является оптимальным решением по использованию резерва эффективности моделей подобного рода.

Таким образом, в возрасте < 65 лет развитие ОКС у женщин характеризуется минимальной частотой Q-ИМ и относительно благоприятным течением заболевания. В пожилом возрасте у них отмечается значительное увеличение доли

больных Q-ИМ, тогда как у мужчин структура ОКС с возрастом практически не меняется. ФР, зарегистрированные при поступлении в стационар, группируются как переменные с независимым, пол-зависимым и изолированным, в пределах пола влиянием на госпитальный прогноз ОКС. Объединение предикторов в мно-

гофакторную модель более эффективно в прогнозировании летального события у мужчин, за исключением случаев фатального рецидива ИМ или инсульта. В такой ситуации использование характеристик ОКС, зарегистрированных при поступлении, малоэффективно как у мужчин, так и у женщин.

Литература

1. Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т., Семенцов Д.П. и др. Острый коронарный синдром у пожилых: прогноз госпитальной смертности. *Клин геронт* 2005; 11(1): 13-20.
2. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation: results from an international trial of 9461 patients. *Circulation* 2000; 101: 2557-67.
3. Brunner EJ, Marmot MG, White IR, et al. Gender and employment grade differences in blood cholesterol, apolipoproteins and haemostatic factors in the Whitehall II study. *Atherosclerosis* 1993; 102(2): 195-207.
4. Fiebach NH, Viscoli CM, Horwitz R.I. Differences between women and men in survival after myocardial infarction. *Biology or methodology?* *JAMA* 1990; 263(8): 1092-6.
5. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous OM, et al. Predictors of hospital mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Int Med* 2003; 163: 2345-53.
6. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, et al. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood* 2004; 104(8): 2263-8.
7. Hargrove GM, Junco A, Wong NC. Hormonal regulation of apolipoprotein AI. *J Mol Endocrinol* 1999; 22(2): 103-11.
8. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes. *Eur Heart J* 2002; 23(15): 1190-201.
9. Haverkate F, Thompson SG, Duckert F. Haemostasis factors in angina pectoris; relation to gender, age and acute-phase reaction. Results of the ECAT Angina Pectoris Study Group. *Thromb Haemost* 1995; 73(4): 561-7.
10. Hochman JS, McCabe CH, Stone PH, et al. Outcome and profile of women and men presenting with acute coronary syndromes: a report from TIMI IIIB. *JACC* 1997; 30: 141-8.
11. Johansson S, Bergstrand R, Schlossman D, et al. Sex differences in cardioangiographic findings after myocardial infarction. *Eur Heart J* 1984; 5: 374-81.
12. Marchioli R, Avanzini F, Barzi F, et al. Assessment of absolute risk of death after myocardial infarction by use of multiple-risk-factor assessment equations. GISSI-Prevention mortality risk chart. *Eur Heart J* 2001; 22: 2085-103.
13. Newby LK, Bhapkar MV, White HD, et al. Predictors of 90-day outcome in patients stabilized after acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2003; 24: 172-81.
14. Pocock S, McCormack V, Gueyffier F, et al. A score for predicting risk of death from cardiovascular disease in adults with raised blood pressure, based on individual patient data from randomized controlled trial. *BMJ* 2001; 323: 75-81.
15. Rosengren A, Wallentin L, Gitt A, et al. Sex, age, and clinical presentation of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2004; 25(8): 663-70.
16. Stegner M, Pentek M. Fibrinolytic response to venous occlusion in healthy subjects: relationship to age, gender, body weight, blood lipids and insulin. *Thromb Res* 1993; 69: 81-92.
17. Zindrou D, Taylor KM, Bagger JP. Admission plasma glucose: an independent risk factor in nondiabetic women after coronary artery bypass grafting. *Diabetes Care* 2001; 24(9): 1634-9.

Поступила 19/10-2005