

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Останина Юлия Олеговна

**МУЛЬТИФОКАЛЬНЫЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ И МАРКЕРЫ СОСУДИСТОГО
СТАРЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА
РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП**

14.01.05 – кардиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Яхонтов Давыд Александрович

Новосибирск – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	12
1.1 Ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия напряжения как основная причина инвалидизации и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.	12
1.2 Проявления мультифокального атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца.	14
1.3 Возрастные особенности течения ишемической болезнью сердца.	17
1.4 Синдром раннего сосудистого старения (EVA синдром). Диагностические критерии. Роль теломер.	21
1.5 Жесткость сосудистой стенки, клиническая значимость.	26
ГЛАВА 2 ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ, ДИЗАЙН И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	31
2.1 Общая клиническая характеристика больных и распределение их по группам, дизайн исследования.	31
2.2 Методы исследования.	33
2.2.1 Лабораторные методы исследования.	33
2.2.2 Инструментальные методы исследования.	36
2.3 Статистический анализ материала.	39
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	41
3.1 Сравнительная оценка клинического течения ишемической болезни сердца, стабильной стенокардии напряжения в зависимости от возраста.	41
3.2 Сравнение результатов коронароангиографии и ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий.	48
3.3 Оценка частоты мультифокального атеросклероза в разных возрастных группах.	51
3.4 Оценка уровня воспалительных биомаркеров.	53
3.5 Характеристика маркеров жесткости сосудистой стенки.	55

3.6 Относительная длина теломер у больных ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения в различных возрастных группах.	58
3.7 Диагностические критерии синдрома раннего сосудистого старения.	78
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.	87
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	99
ВЫВОДЫ	102
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	104
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.	105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	108
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	133

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Несмотря на наметившуюся в России тенденцию к снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе от ишемической болезни сердца (ИБС), ее показатели в структуре общей смертности остаются очень высокими [8; 32; 33; 83; 95]. Изучению факторов, оказывающих влияние на развитие и течение ИБС, посвящено большое количество работ [36; 71; 90; 163].

Исследования последних лет, посвященные изучению атеросклероза, все чаще обращены к проблеме острого либо хронического воспаления, увеличивающего риск кардиоваскулярных заболеваний [185]. Однако достигнутые результаты в области патофизиологии воспаления при кардиоваскулярной патологии не уменьшают необходимости глубокого понимания подходов к ранней и последующей коррекции как самих заболеваний, так и метаболических нарушений, ассоциированных с ними. К сожалению, многие аспекты, определяющие риск ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы, не нашли отражения в соответствующих алгоритмах диагностики и лечения. На этом, в частности, базируется интерес к определению артериальной жесткости как раннему доклиническому маркеру атеросклероза, что легло в основу формирования концепции синдрома раннего сосудистого старения (early vascular ageing, EVA-Syndrome) в 2008 г. Суть EVA-синдрома отражает понимание эффекта старения сосудистого дерева и его влияния на функциональное состояние сосудов, в первую очередь артерий [151; 154; 192]. Артериальная жесткость может определяться как прямыми, так и косвенными методами, которые коррелируют друг с другом, хотя «золотым стандартом» является метод оценки скорости распространения пульсовой волны. К косвенным (лабораторным) методам определения артериальной жесткости относится, в частности, оценка уровня матричной металлопротеиназы-9 (ММП-9) [183; 239]. Одним из механизмов повышения жесткости артерий на фоне увеличения концентрации ММП-9 является способность последней вызывать деградацию

эластина – основного компонента, отвечающего за эластичность сосудистой стенки [183; 239]. В настоящее время имеются доказательства взаимосвязи жесткости аорты с уровнем ММП-9 при артериальной гипертонии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [20; 22; 23; 183; 239]. Поскольку старение сосудов в молодом и среднем возрасте является отражением генерализованного биологического старения, важно определение и других маркеров раннего старения, одним из которых является длина теломер [146; 194]. Метаанализ нескольких проспективных исследований, опубликованный в 2014 г., продемонстрировал ассоциацию укорочения лейкоцитарных теломер с повышенным риском ИБС [166; 195]. Есть данные о том, что скорость укорочения теломер увеличивается еще до начала клинических проявлений заболевания, что может иметь диагностическое и прогностическое значение, поскольку измерение длины теломер в первые годы жизни может отражать генетическую предрасположенность к ССЗ и должно служить сигналом к своевременному началу профилактических и лечебных мероприятий [178].

Таким образом, активное изучение проблемы сосудистого старения, в том числе у больных ИБС различных возрастных групп, в первую очередь на фоне АГ, на сегодняшний день является весьма актуальным направлением в исследовании патофизиологии ССЗ и организации профилактических мероприятий [29; 30; 57; 58; 92].

Степень разработанности темы диссертации

Существенный вклад в изучение синдрома раннего сосудистого старения, в основе которого лежит эффект старения сосудистого дерева и его влияния на функциональное состояние сосудов, в первую очередь артерий, внесли Nilsson P. M., Стражеско И. Д., Ротарь О. П., Драпкина О. М. и другие. В их работах показана связь жесткости сосудистой стенки с атеросклерозом и ИБС, введены новые диагностические критерии раннего старения, в частности длина теломер. Актуальность и недостаточная разработанность данной проблемы ввиду

наблюдающегося роста частоты кардиоваскулярной патологии в молодом возрасте явились основой для планирования настоящего диссертационного исследования.

Цель исследования

Оценить проявления мультифокального атеросклероза и маркеры сосудистого старения у больных ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения в различных возрастных группах.

Задачи исследования

1. Сопоставить клиническое течение ишемической болезни сердца, стабильной стенокардии напряжения и оценить возрастные различия частоты и проявлений мультифокального атеросклероза в различных возрастных группах.
2. Определить уровень маркеров системного воспаления (СРБ, цитокины), сосудистого старения (относительная длина теломер) и показатели жесткости сосудистой стенки (сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, лодыжечно-плечевой индекс, индекс аугментации, уровень матричной металлопротеиназы-9) у больных ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения в различных возрастных группах.
3. Оценить взаимосвязи длины теломер, уровня цитокинов, маркеров жесткости сосудистой стенки и проявлений мультифокального атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения в различных возрастных группах.
4. На основании клинико-лабораторных, инструментальных критериев диагноза и определения длины теломер выявить частоту синдрома раннего сосудистого старения у больных ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения молодого и среднего возраста.

Научная новизна

Впервые выявлены взаимосвязи характера поражения коронарных (число

пораженных артерий и степень стенозирования) и брахецефальных (степень стеноза и толщина комплекса интима-медиа) сосудов с маркерами системного воспаления, длиной теломер и показателями жесткости сосудистой стенки у больных ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения различных возрастных групп.

Сопоставлены и проанализированы результаты оценки относительной длины теломер как маркера сосудистого старения. Обнаружено, что относительная длина теломер и частота их укорочения не различаются у больных ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения различных возрастных групп. Показано, что укорочение относительной длины теломер имеет различные корреляционные связи в зависимости от возраста.

На основании интегральной оценки изученных параметров установлена частота синдрома раннего сосудистого старения, составившая 72,9 % у больных ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения молодого и среднего возраста. Впервые определены показатель сердечно-лодыжечного сосудистого индекса и относительная длина теломер как предикторы синдрома раннего сосудистого старения у больных ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения молодого и среднего возраста.

Теоретическая и практическая значимость работы

Определены подходы к оценке выраженности сосудистого старения у больных ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения в различных возрастных группах посредством изучения состояния коронарного и некоронарного сосудистого русла, определения длины теломер, уровня цитокинов и основных (сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, лодыжечно-плечевой индекс, индекс аугментации) и косвенных (матречная металлопротеиназа-9) показателей жесткости сосудистой стенки.

Предложены основные и дополнительные критерии синдрома раннего сосудистого старения у больных ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения молодого и среднего возраста, для своевременного

выявления данного синдрома.

Методология и методы диссертационного исследования

Методологической основой исследования послужили работы российских и зарубежных авторов в области изучения сосудистого старения, показателей жесткости сосудистой стенки и феномена мультифокального атеросклероза.

Для решения поставленных задач проведено описание серии случаев в двух клинических группах с участием 106 пациентов, находившихся на лечении в ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер». Предметом исследования явились проявления мультифокального атеросклероза и маркеры сосудистого старения у больных ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения различных возрастных групп.

Положения, выносимые на защиту

1. Частота мультифокального атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения молодого, среднего и пожилого возраста на фоне артериальной гипертензии достоверно не различалась, несмотря на преобладание у больных молодого и среднего возраста таких факторов сердечно-сосудистого риска как курение, ожирение, повышение ОХС, ХС ЛПНП, ТГ и более выраженные сдвиги со стороны провоспалительных цитокинов, а также одинаковую в обеих группах частоту артериальной гипертензии.

2. Прямые (сердечно-лодыжечный сосудистый индекс) и косвенные (матречная металлопротеиназа-9) показатели жесткости сосудистой стенки были достоверно выше в группе пожилых, в то время как частота атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий и гемодинамически значимого поражения коронарных артерий достоверно по группам не различалась.

3. Относительная длина теломер и частота их укорочения не различались в различных возрастных группах, а результаты корреляционного и регрессионного анализов обнаружили различные взаимосвязи укорочения длины

теломер в зависимости от возраста.

4. Использование основных и дополнительных диагностических критериев выявило наличие синдрома раннего сосудистого старения у 72,9 % больных ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения молодого и среднего возраста; многофакторный регрессионный анализ обнаружил в качестве параметров, увеличивающих вероятность синдрома раннего сосудистого старения, повышение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса и наличие укороченных теломер.

Степень достоверности

Объектом исследования были больные ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения. Для объективизации полученных результатов применялись лабораторные методы диагностики, такие как определение матричной металлопротеиназы-9, провосполительных и противовосполительных интерлейкинов и относительной длины теломер, а также инструментальные методы диагностики, включающие коронарную ангиографию, электрокардиографию, эхокардиографию, цветное дуплексное сканирование экстракраниальных артерий, определение показателей жесткости сосудистой стенки, лодыжечно-плечевого индекса, индекса аугментации. Все статистические расчёты проводились в программе Rstudio (version 0.99.879 – © 2009–2016 RStudio, Inc., USA, 250 Northern Ave, Boston, MA 02210 844-448-121, info@rstudio.com) на языке R (R Core Team (2015). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>).

Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p = 0,05$, т. е. различие считалось статистически значимым, если $p < 0,05$. Нижняя граница доказательной мощности бралась равной 80 %.

Апробация результатов

Основные положения работы доложены и обсуждены на: Российском

национальном конгрессе кардиологов (Екатеринбург, 2016; Санкт Петербург, 2017), 6-й Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии. Спорные и нерешенные вопросы» (Самар, 2017), 5-м Съезде терапевтов Сибири и Дальнего Востока (Новосибирск, 2016), областной научно-практической конференции «Современные подходы к лечению сердечно-сосудистых заболеваний» (Новосибирск, 2017).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы профилактики, диагностики и лечения внутренних болезней» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2017).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, номер государственной регистрации АААА-А15-115120910171-1.

Внедрение результатов исследования

Материалы диссертации внедрены в клиническую практику ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер». Полученные данные используются при обучении студентов и врачей на кафедре терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 4 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 134 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 240 источниками, из которых 136 – в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 18 таблиц и 12 рисунков.

Личный вклад автора

Анализ литературы по теме диссертации, разработка дизайна и организации исследования, сбор первичного материала, его анализ, написание научных статей и диссертации выполнено лично автором. Статистическая обработка полученных результатов выполнена совместно со старшим научным сотрудником Института вычислительной математики и математической геофизики СО РАН к. ф.-м. н. Лукиновым В. Л. Исследование по измерению жесткости сосудистой стенки с использованием сфигмоманометра VaSera VS-1500N, производства FUKUDA DENSHI (Япония) выполнено лично автором. Выделение геномной ДНК и определение относительной длины теломер выполнено совместно со старшим научным сотрудником ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» к. б. н. Пахаруковой М. Ю. Определение концентрации цитокинов выполнялось на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Определение уровня матричной металлопротеиназы-9 проводилось на базе ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер».

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия напряжения как основная причина инвалидизации и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2012 году от ССЗ умерло 17,5 миллионов человек, что составило 31 % всех смертей в мире. Из этого числа 7,4 миллионов человек умерли от ИБС. Из 16 миллионов случаев смерти от неинфекционных заболеваний лиц в возрасте до 70 лет 82 % случаев приходится на страны с низким и средним уровнем дохода, а причиной 37 % смертей являются ССЗ [83].

Смертность от ССЗ на 100 тыс. населения в странах G8 в 2008 году составила: в Канаде 82, во Франции – 65, в Германии – 102, в Италии – 66, в Японии – 68, в СК – 91, в США – 137, в России – 517 человек [158]. По данным ВОЗ смертность от ССЗ в 2008 г. в США составила 190 на 100 тыс. для мужчин и 122 на 100 тыс. для женщин, в то время как для РФ аналогичные показатели составили 772 и 414 на 100 тыс. человек соответственно. Смертность мужчин трудоспособного возраста от ИБС в России выше, чем во Франции более, чем в 10 раз [32]. Высокая смертность от ССЗ предполагается и в дальнейшем, так как распространенность ИБС в США по прогнозам Heidenreich с соавт. будет продолжать расти и составит в 2020 – 8,1 %, в 2025 г. – 8,9 %, а к 2030 достигнет 9,3 % [60, 158].

По данным Росстата с 2000 по 2014 годы количество людей с впервые выявленными сердечно-сосудистыми заболеваниями выросло с 2 млн. 483 тыс. до 4 млн. 205 тыс. В 2014 году в РФ было зарегистрировано 7 млн. 651 тыс. больных ИБС, что практически на 300 тыс. человек больше, чем в 2010 году. Количество случаев впервые выявленных ССЗ выросло с 707 тыс. в 2010 году до 984 тыс. в 2014 г., число больных стабильной стенокардией напряжения (ССН) в структуре общей заболеваемости ССЗ составило 40,6 %, что в количественном выражении

равно 2 млн 872 тыс. человек по данным на 2014 г. Из них у 449 тыс. диагноз был поставлен впервые [33]. Ежегодная смертность больных ССН составляет почти 2 %, еще у 2–3 % больных ежегодно возникает нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) [7; 25; 79; 100]. Больные с установленным диагнозом ССН умирают от ИБС в 2 раза чаще, чем лица без этого заболевания. Мужчины, страдающие стенокардией, в среднем живут на 8 лет меньше по сравнению с теми, у кого эта болезнь отсутствует [7; 25; 79; 100]. Число больных впервые получивших инвалидность по причине ССЗ в 2014 г. составило 33,3 % от общего числа больных, впервые получивших инвалидность [33].

Распространенность стенокардии в популяционных исследованиях увеличивается с возрастом у лиц обоего пола: с 5–7 % у женщин в возрасте 45–64 лет до 10–12 % у женщин в возрасте 65–84 лет, и с 4–7 % у мужчин в возрасте 45–64 лет до 12–14 % у мужчин в возрасте 65–84 лет [21; 79; 99; 145; 188; 218]. В среднем возрасте стенокардия более распространена среди женщин, чем среди мужчин, вероятно в связи с более высокой распространенностью среди женщин функциональной ИБС, например, микро-сосудистой стенокардии, тогда как для старших возрастов верно обратное [21; 79; 99; 145; 188; 218].

Ежегодная заболеваемость неосложненной стенокардией составляет около 1 % у мужчин в западных популяциях в возрасте 45–65 лет, при этом заболеваемость среди женщин в возрасте до 65 лет несколько выше. С возрастом заболеваемость резко увеличивается и достигает среди мужчин и женщин в возрасте 75–84 лет почти 4 %. Заболеваемость стенокардией изменяется параллельно с наблюдаемыми международными колебаниями уровней смертности от ИБС [79; 168; 188].

Что касается индивидуального прогноза, то в популяции пациентов со ССН он может существенно варьировать в зависимости от исходных клинических, функциональных и анатомических характеристик. Это можно проследить по результатам данных регистра REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health) [211], в который включали пациентов с крайне высоким риском, у многих из которых имелось заболевание периферических артерий или перенесенный ИМ

и почти у 50 % из которых имелся сахарный диабет (СД). В результате, в той популяции был обнаружен высокий уровень ежегодной смертности – 3,8 %, тогда как среди пациентов с необструктивными бляшками в коронарных артериях ежегодная смертность составила всего 0,63 % [211].

Экономический ущерб от ССЗ в РФ в период с 2008–2009 гг. превысил 1 трлн. рублей, что составило 3 % всего внутреннего валового продукта РФ. Большая часть экономического ущерба, это потеря в экономике вследствие смерти трудоспособного населения (прямые затраты – 21,3 %, косвенные – 78,7 %) [59; 61].

Таким образом, несмотря на большое количество социальных программ по профилактике, ранней диагностики и лечению ССЗ, эта патология продолжает занимать лидирующие позиции в структуре инвалидизации, смертности и экономических затрат среди населения всех стран мира. По данным ВОЗ в ближайшем будущем будет наблюдаться рост сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности вне зависимости от экономического статуса стран, что объясняется образом жизни и старением населения [39; 91; 235].

1.2 Проявления мультифокального атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца

Термином «мультифокальный атеросклероз» в литературе определяют особую категорию гемодинамически значимых атеросклеротических поражений нескольких сосудистых бассейнов, обуславливающих тяжесть заболевания и затрудняющих выбор оптимальной тактики лечения, ставящих под сомнение благоприятный прогноз [9; 51; 73; 74; 76; 102]. С учетом характера поражения артериальных бассейнов больные с мультифокальным атеросклерозом (МФА) – это самая тяжелая группа, нуждающаяся в особом подходе к лечению [47; 76; 77; 131; 142].

По данным разных авторов, частота выявления МФА в популяции составляет от 13,5 % [226] до 94 % [126], что можно объяснить рядом причин, в

том числе и различными методами диагностики атеросклеротического поражения. Вполне закономерно, что у больных, наблюдающихся в амбулаторных условиях и имеющих относительно невысокий суммарный риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) частота выявления мультифокального поражения существенно ниже, чем у больных, которые госпитализируются в стационар по поводу различных сосудистых катастроф, и, следовательно, имеют более высокий риск развития ССО [76].

В исследовании R. A. Aqel и соавт. [111], в основе которого лежало проведение тотальной ангиографии у больных ИБС, выявлена высокая частота атеросклеротического поражения других сосудистых бассейнов. Поражение аортоподвздошной зоны по данным этого исследования было выявлено у 56 % больных, брахиоцефальных артерий (БЦА) – у 16 %.

В работе D. Calvet и соавт. [199] изучалась частота развития бессимптомного коронарного атеросклероза по данным компьютерной томографии. Этот показатель составил 18 %, а наличие хотя бы одного стеноза БЦА более 50 % тесно коррелировало с выявлением гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий (КА).

В исследовании P. Poredos и B. Jug [202] признаки МФА определялись по снижению показателя лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ). Было установлено, что частота поражения артерий нижних конечностей у больных ИБС составляет 42 %, а у пациентов с цереброваскулярной болезнью – 36 %. По данным R. S. Dieter и соавт. [181], оценившими частоту поражения периферических артерий также по снижению ЛПИ у госпитализированных больных ИБС, частота выявления МФА была еще выше – 52,5 %.

Анализ регистра REACH [65] выявил неблагоприятное влияние распространенного атеросклероза на число ССО. При наблюдении в течение года при поражении одного сосудистого бассейна ССО встречались у 12,6 % больных, при поражении 2 бассейнов – у 21,1 %, при поражении 3 сосудистых бассейнов – у 26,3 % [211]. Дальнейшее наблюдение за данной когортой больных подтвердило первоначальные результаты – те же закономерности прослежены через 2 [212] и

через 4 года наблюдения [210].

В регистровых исследованиях показано, что клинические проявления поражения атеросклерозом нескольких артериальных бассейнов встречаются у 19,4 % больных со стабильным атеротромбозом [209]. При целенаправленном выявлении мультифокального поражения его распространенность гораздо выше, а выживаемость при сочетанном поражении нескольких сосудистых бассейнов не превышает 50 % [6]. По данным Przewłocki T. и соавт. [203], среди больных ИБС при наличии поражения некоронарного артериального бассейна со степенью стеноза 50 % и более поражение 2-х артериальных бассейнов отмечено у 23,8 % пациентов, 3-х – у 11,2 % и 4-х – у 1,5 %. Эти данные коррелируют с результатами отечественных авторов, обнаруживших при использовании тех же критериев МФА поражение двух и более сосудистых бассейнов в 31,5 % случаев [75].

Различные сосудистые бассейны по-разному восприимчивы к процессу поражения атеросклерозом. Причины тропности остаются не совсем объяснимы с позиции воздействия факторов риска и гемодинамических влияний [24; 37; 73]. Атеросклеротическому поражению наиболее подвержены область бифуркации сонных артерий (СА), проксимальная часть внутренней сонной артерии, коронарные артерии (КА) и отделы аорты, расположенные дистальнее места отхождения почечных артерий [24; 37; 73].

Считается, что мультифокальность атеросклеротического поражения более характерна для пациентов старшего возраста, однако данное мнение разделяется не всеми исследователями [161]. Наиболее часто он встречался у больных 70 лет и старше – 41,7 %, однако и у лиц моложе 60 лет поражение 2 артериальных бассейнов и более выявляли в 27,5 % случаев [75]. В ряде исследований было достоверно показано, что возраст больных, которым проводили операции на сосудах, при поражении атеросклерозом одного артериального бассейна был наименьшим (62–66 лет), более старшими оказались пациенты с поражением 2 бассейнов (63–67 лет) и самыми старшими – лица с поражением 3 бассейнов (65–68 лет) [180; 231].

Отмечается высокая частота встречаемости атеросклероза СА у больных

ИБС. По данным Балахоновой Т. В. и соавт. у мужчин в возрасте от 28 до 50 лет частота выявлений атеросклеротических бляшек (АСБ) в СА составляет 91,8 % [5]. При множественном поражении БЦА выявляется более тяжелая коронарографическая картина [78; 201]. Во многих исследованиях [5; 20; 123; 124; 130; 139; 156; 172; 174; 233] показана достоверная связь между увеличением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) СА и тяжестью коронарного атеросклероза. Считается, что, оценивая ТКИМ СА, можно прогнозировать не только степень коронарного атеросклероза, подтверждая это данными коронароангиографии (КАГ), но и оценивать общий риск развития смертельных исходов и повторных сосудистых катастроф [76; 140; 148; 236]. Известно, что при наличии гемодинамически значимых стенозов СА ухудшают прогноз у пациентов с ИБС в общей популяции (показатель выживаемости в течение 5 лет не превышает 50 %) [1; 162; 196]. Также ТКИМ является маркером доклинического атеросклероза и предиктором ССЗ [197]. Однако, существуют противоречивые данные ученых о том, что ТКИМ не может быть информативным показателем для стратификации риска в общей популяции [176].

1.3 Возрастные особенности течения ишемической болезнью сердца

Современная медико-демографическая ситуация в России характеризуется резким ростом преждевременной смертности трудоспособного населения, снижением средней продолжительности жизни, что в сочетании с ростом числа лиц пожилого и старческого возраста ведет к дефициту трудового потенциала. Закономерности изменения демографических показателей сформировали специфические особенности старения российского населения, связанные с увеличением доли пожилых людей и биологическим старением лиц, формально не относящихся к категории людей пожилого возраста [67].

По данным российских исследований, мужчины, страдающие ИБС, имеют продолжительность жизни на 16 лет меньше, чем лица, не имеющие этого диагноза. При этом вклад данного показателя у мужчин в смертность от ИБС

составляет 40,5 % [38; 82].

Показано, что у мужчин почти в половине случаев заболевание начинается с ИМ (46 %), затем следует стенокардия (32 %), коронарная смерть (16 %) и нестабильная стенокардия (6 %), средний возраст появления ИМ у мужчин составляет $67,1 \pm 10,7$ [45]. Мужчины переносят ИМ значительно чаще, чем женщины, особенно в молодом и среднем возрасте: от 40 до 49 лет – в 5 раз чаще, в 50–64 года – в 2,5 раза, а после 65 лет эти различия стираются за счет учащения ИМ среди женщин [10; 11; 177].

Панасенко В.Г. и соавт. показано, что для пациентов с ИБС молодого возраста характерны короткий ишемический анамнез, перенесенные трансмуральные ИМ, преобладание высокого функционального класса (ФК) стенокардии напряжения [55]. Среди пациентов до 40 лет преобладает впервые возникшая стенокардия, а ИБС чаще дебютирует острым Q-позитивным ИМ, что свидетельствует о более агрессивном течении коронарного атеросклероза. У лиц молодого возраста наиболее значимыми факторами риска ИБС являются нарушение липидного обмена, АГ, табакокурение, избыточный вес. Особенностью поражения коронарного русла у молодых является высокая частота многососудистого поражения с отсутствием коллатералей [55].

Сотрудниками научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева показано, что у пациентов с ИБС молодого возраста перенесших аортокоронарное шунтирование (АКШ), наследственность была отягощена у 69 %, курение в анамнезе отмечено у 56 %, АГ – у 69 % больных, избыточная масса тела – у 60 % [62]. К моменту выполнения вмешательства у 84 % наблюдаемых в анамнезе, имелся ИМ, причем, у 21 % – повторный, аневризма левого желудочка (ЛЖ) выявлена у 11 %, митральная недостаточность у 16 %, при чем у 3 % требующая коррекции. На КАГ у 91 % больных этой группы имелось проксимальное поражение передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) левой КА и у 63 % – правой коронарной артерии (ПКА) с критической степенью стеноза и хорошим дистальным руслом [62]. В группе больных, получавших эндоваскулярное лечение, наследственность была отягощена у 46,9 %, курили

55 %, АГ имела у 57 % больных, избыточная масса тела – у 37 %, у 83,6 % в анамнезе был ИМ, причем у 4 % – повторный, аневризма ЛЖ выявлена у 2 %, в 6 % случаев отмечается митральная недостаточность 1–2 ст., не требующая коррекции. На КАГ в этой группе пациентов обнаружено менее выраженное проксимальное поражение ПМЖВ левой КА и ПКА с большим поражением других бассейнов и хорошим состоянием дистального русла [62].

Тем не менее, почти 3/4 случаев смерти от ИБС приходятся на долю лиц старше 65 лет, и почти 80 % лиц, умерших от ИМ, относятся к этой возрастной группе, а более чем в 50 % случаев смерть лиц старше 65 лет наступает от осложнений ИБС. Распространенность ИБС среди мужчин и женщин к 70–75 годам сравниваются (25 %–33 %). Ежегодная смертность среди больных этой возрастной категории составляет 2–3 %, а еще у 2–3 % больных может развиваться нефатальный ИМ [88]. К особенностям ИБС в пожилом возрасте относятся атеросклеротическое поражение сразу нескольких артерий, часто встречающиеся стенозы ствола левой коронарной артерии (ЛКА), снижение функции ЛЖ и атипичная клиника стенокардии, в том числе – безболевая ишемия миокарда вплоть до безболевых ИМ [88; 143].

Морошкиным Н. В. и соавт., было установлено, что среди мужчин с ИБС, перенесших ИМ после 60 лет, было значительно больше лиц с АГ (86 %), чем среди мужчин, перенесших ИМ до 45 лет (50 %) [93]. Курение среди больных ИБС, перенесших ИМ в различном возрасте, встречалось одинаково часто и превышало частоту этого признака среди здоровых мужчин в 1,6–1,8 раза. В группе больных, перенесших ИМ в возрасте до 45 лет, было в 1,5 раза больше мужчин с отягощенной наследственностью, чем среди здоровых мужчин и пациентов, перенесших ИМ после 60 лет. Среди больных, перенесших ИМ в молодом возрасте, повышение ИМТ и ожирение встречаются в 1,5 раза чаще, чем среди здоровых мужчин и больных, перенесших ИМ в возрасте старше 60 лет [93]. У мужчин, перенесших ИМ до 45 лет, ишемическая болезнь достоверно чаще дебютировала с ИМ, а не со стенокардии. У пациентов, перенесших ИМ после 60 лет, подобных различий получено не было. Вместе с тем возраст дебюта

ИБС, манифестировавшей ИМ, у пожилых пациентов был достоверно больше, чем возраст больных, у которых ИБС манифестировала со стенокардии (соответственно $(66,9 \pm 0,8)$ и $(61,6 \pm 0,8)$ лет, $p < 0,001$) [93].

Вищипановым А. С. было показано, что, у больных молодого возраста, подвергшихся кардиохирургическому вмешательству, частота выявления аневризм ЛЖ, NYHA III–IV и снижение фракции выброса ЛЖ $< 40 \%$ были выше, чем у пожилых [15]. В то же время, пожилые больные отличались большей частотой АГ, МФА, поражения БЦА, многососудистым поражением КА. По частоте встречаемости СД, дооперационного ИМ, нестабильной стенокардии, исходной фибрилляции предсердий, поражения ствола ЛКА достоверных различий получено не было. Также не было обнаружено достоверных различий по частоте встречаемости госпитальной летальности между группами [15].

Поражение коронарного русла зачастую ассоциируются с поражением других отделов сосудистого русла, таких как БЦА, сосуды нижних конечностей. По данным Сумина А. Н. и соавторов: у пациентов молодого и среднего возраста частота стенозов в 2-х артериальных бассейнах выявляется у 24 %, 3-х бассейнов – у 3,5 %, в группе 70 лет и старше – у 31,8 % и 10 % соответственно, а с возрастом частота выявления МФА возрастала с 45,8 % у лиц до 60 лет до 58,6 % – у пациентов пожилого возраста [75]. У пациентов молодого возраста наличие МФА ассоциировалось с синдромом перемежающейся хромоты, снижением индекса массы тела (ИМТ), увеличением ТКИМ и уровня общего холестерина (ОХС), у больных пожилого возраста – только с синдромом перемежающейся хромоты [101].

Таким образом, является очевидным, что в зависимости от возраста имеют место отличия в клинической картине, морфологи поражения коронарных и некоронарных сосудов, а также в частоте осложнений и прогнозе у больных ИБС. Однако, остаются до конца неуточненными отдельные причины и механизмы развития ИБС у молодых, что требует дальнейшего изучения.

1.4 Синдром раннего сосудистого старения (EVA синдром). Диагностические критерии. Роль телемер

Одной из основных и распространенных теорий раннего развития ССЗ у лиц молодого возраста на сегодняшний день является концепция синдрома раннего сосудистого старения (СРСС) (Early Vascular Ageing - EVA), предложенная относительно недавно [107; 192; 230].

Выявленные изменения сосудов на органном уровне, как правило ассоциированы с возрастом и включают в себя расширение диаметра аорты, утолщение стенок артерий, в первую очередь за счет утолщения интимы, и повышение жесткости артерий [153]. На тканевом уровне снижение эластичности артерий является результатом таких инволютивных патобиологических изменений как нарушение функции стволовых клеток, отложение кальция и конечных продуктов гликирования, эндотелиальная дисфункция (ЭД) [13; 92; 117]. Один из главных признаков старения сосудов, это повышение их жесткости. Свой вклад в эти изменения вносят следующие патологические процессы: отложение кальция в стенке сосуда, увеличение количества коллагена с образованием прочных перемычек между его волокнами, фрагментация и уменьшение содержания эластина. Результатом уплотнения крупных артерий эластического типа является увеличение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) [84].

Повышение жесткости артерий, утолщение их стенки, ЭД у разных людей происходят с разной скоростью. Традиционные кардиоваскулярные факторы риска (ФР) в совокупности с возрастными изменениями активируют процессы атеросклероза [105]. Однако, атеросклероз, развивающийся в молодом возрасте, может быть результатом не только воздействия традиционных факторов риска, но и проявлением раннего сосудистого старения [105]. Суть СРСС включает в себя понимание процессов старения сосудистого дерева и его влияния на функциональное состояние сосудов, в первую очередь – артерий. Также СРСС отражает взаимосвязь на уровне микро- и макроциркуляции [234] в

формировании порочного круга повышения периферического сосудистого сопротивления, повышения артериальной жесткости крупных артерий, повышения центрального давления, вариабельности АД и поражения органов-мишеней [151; 190]. Авторы концепции СРСС считают, что сердечно-сосудистый риск (ССР) зависит не только от влияния известных ФР, но и от программы, заложенной во внутриутробном периоде [107]. Структура и функция сосудов программируются определенным образом во время ранних периодов жизни. Замедленное развитие плода связано с уменьшением плотности капиллярной сети, развитием ЭД, меньшим диаметром артерий по сравнению с детьми с нормальным фетальным развитием [160]. Связанные с возрастом повышение ригидности и утолщение артерий усиливаются и ускоряются при МС. У потомков больных СД уже в молодом возрасте на фоне нормального углеводного обмена и АД наблюдались ЭД и повышение жесткости артерий [84; 186]. Одна из гипотез связывает раннее сосудистое старение с ранним биологическим старением в целом под влиянием неблагоприятных психосоциальных условий [92]. Кроме того, сейчас имеются данные о том, что морфология и функция сосудов также в большей или меньшей степени программируется в самом начале жизни. Это программирование включает ряд механизмов, которые в последствие могут привести к морфологическим и функциональным изменениям, важным для развития риска ССЗ [84].

Сегодня СРСС активно изучается в различных когортах населения в Европе, Азии и Латинской Америке, но исследователи до сих пор не пришли к единству в понимании данного состояния [57; 190]. Популяционное исследование на пожилых людях (средний возраст 71 год), проведенное в Мальме (Швеция), обнаружило, что маркеры нарушений углеводного обмена и дислипидемии (повышение уровня ТГ и снижение ХС ЛПВП) наряду с окружностью талии как маркером абдоминального ожирения и, возможно, системного воспаления с гораздо большей степенью достоверности взаимосвязаны с артериальной жесткостью, определяемой как повышение СРПВ, нежели чем с ХС ЛПНП, курением, цистеином-С – маркером почечной дисфункции [57; 190].

Основные клинические характеристики СРСС включают в себя артериосклероз (повышение СРПВ, утолщение КИМ), повышение пульсового давления, ЭД, недостаточность периферического кровообращения, увеличение общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС), локальное и периваскулярное воспаление, оксидативный стресс, раннее биологическое старение в целом, инсулинорезистентность с метаболическим синдромом, абдоминальное ожирение, альбуминурию [57].

Важно оценивать признаки раннего биологического старения, наиболее явными из которых являются алоpecia и поседение в молодом возрасте [17; 128]. Доказана связь между облысением и риском развития ИБС, причем, чем более выражена алоpecia, тем больше риск коронарной болезни сердца. Облысение также связано с повышенным риском развития АГ, гиперинсулинемии, инсулинорезистентности, метаболического синдрома, и повышением уровней ОХЛ и ТГ [165; 227]. Раннее поседение является маркером риска ИБС независимо от возраста и других традиционных факторов риска, и также является показателем биологического старения [229].

Поскольку старение сосудов, вероятно, является отражением генерализованного раннего биологического старения, важно определение и других маркеров раннего старения, к которым относится длина теломер – образований, локализующихся на конце хромосом и защищающих последние от сплайсинга [146; 194]. Теломеры укорачиваются при каждом клеточном делении, причем этот процесс происходит, весьма, предсказуемо до развития апоптоза, который является заключительным этапом укорочения теломер [48; 225]. Учитывая возрастающую тенденцию апоптоза с возрастом, длина теломер представляется маркером биологического старения. Fuster et al. [195] рассмотрели длину теломер в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями и старением сосудов. Поскольку длина теломер рассматривается как маркер биологического статуса предыдущего деления клеток и повреждение ДНК на фоне воспаления и окислительного стресса, она может быть интегрирована в текущую модель стратификации риска ССЗ и может быть использован для оценки

индивидуального лечения [240]. Укорочение теломер до критической длины, характеризует процесс клеточного старения, который инициирует ряд изменений в экспрессии генов из репликативного клеточного цикла, ингибирует и подавляет пролиферацию и, в конце концов, приводит к апоптозу [132]. Напротив, стресс-индуцированное преждевременное старение возникает на фоне внешнего воздействия, что приводит к преждевременной активации процесса клеточного старения, не связанного с укорочением теломер. Стареющие клетки меняют свою морфологию и секреторный фенотип. Такие клетки секретируют ИЛ-6 и ИЛ-8, межклеточные молекулы адгезии 1, металлопротеазы, ингибиторы активатора плазминогена-1 и фактора роста эндотелия сосудов [135; 157]. Тем самым стареющая клетка способствует развитию воспаленного процесса и стимулирует апоптоз и ремоделирование тканей. Воспаление и окислительный стресс, который лежат в основе ССЗ, увеличивают скорость укорочения теломер и приводят к клеточному старению [19; 40; 94; 184; 220; 223; 240]. Следовательно, хроническое воспаление инициирует порочный круг, который усиливает дисфункцию теломер и накопление сенесцентных клеток. Старение клеток усугубляет хроническое воспаление и ускоряет развитие возрастных заболеваний [135].

При оценке размера теломер, следует так же учитывать возрастные различия длины теломер, а именно наличие более коротких теломер у пациентов пожилого возраста по сравнению с молодыми, а также разные репаративные возможности теломер у молодых и пожилых [222]. Также важна оценка качества ДНК [18].

Было показано, что более короткие теломеры ассоциируются с атеросклерозом [30], ИБС [113], а также с СД 1-го и 2-го типа, нарушением толерантности к глюкозе и инсулинорезистентностью [118; 173]. Метаанализ нескольких проспективных исследований, опубликованный в 2014 г., показал, что укорочение лейкоцитарных теломер ассоциировано с повышенным риском ИБС, но не инсульта [166]. Показана связь между длинной теломер и жесткостью сосудов, т. е. более короткие теломеры ассоциируются с большей сосудистой жесткостью [115; 127]. Это можно объяснить следующим образом. В клинической

практике длина теломер определяется в лейкоцитах, и по существу отражает длину теломер в стволовых и прогениторных клетках. Эти клетки, участвуя в репарации повреждения и процессах дифференциации тканей, играют важную роль в поддержании тканевого гомеостаза, в том числе в стенке сосуда, обеспечивая сохранную эндотелиальную функцию [13]. Низкая теломеразная активность и укорочение теломер являются ключевыми компонентами уменьшения резервов стволовых клеток и ассоциированной с возрастом дегенерации тканей, в частности, повышении сосудистой жесткости [13]. Основной причиной укорочения теломер в течение жизни является окислительный стресс и все состояния, с ним связанные (курение, ожирение, инсулинорезистентность, хронический стресс). Воспаление связано с усилением пролиферации клеток, приводящей к быстрому укорочению теломер, а окислительный стресс вызывает одноцепочечный разрыв ДНК в теломерных повторах, что способствует ускоренному укорочению теломер при повторных делениях [13]. Основными пусковыми механизмами патологических процессов, связанных со старением, считаются окислительный стресс и хроническое воспаление. Ведь даже при «здоровом» старении определяется общее для всех хронических воспалительных состояний повышение маркеров воспаления, таких как С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина-18 (ИЛ-18), фактора некроза опухоли-альфа (ФНО α) [92; 187]. Провоспалительные цитокины, выработка которых повышена, при ожирении и инсулинорезистентности синтезируются преимущественно в гипертрофированных адипоцитах, преадипоцитах и макрофагах. Они стимулируют локальную продукцию СРБ в гладкомышечных клетках сосудов, который играет непосредственную роль в развитии ЭД [13; 92]. Ангиотензин II, окислительный стресс, ЭД, провоспалительные цитокины и молекулы адгезии активируют матричные металлопротеиназы (ММП). Активированные ММП способствуют деградации базальной мембраны, усиливают деградацию гладкомышечных клеток и пролиферацию интимы [13; 92]. Это в свою очередь приводит к повышению жесткости сосудистой стенки.

1.5 Жесткость сосудистой стенки, клиническая значимость

Сосудистая стенка состоит из трех слоев: интимы, меди и адвентиции. Внутренняя часть интимы представлена монослоем специализированных эндотелиальных клеток, за которым следует субэндотелиальное пространство и базальная мембрана. Гладкомышечные клетки меди окружены соединительнотканым матриксом, состоящим в основном из эластина и коллагена. Наружную оболочку сосудов – адвентицию, составляют волокнистая соединительная ткань, сеть кровеносных сосудов, питающих саму сосудистую стенку, и нервные волокна [92]. С возрастом каждый из этих слоев претерпевает сложные изменения, приводящие к двум основным последствиям: утолщению стенки и повышению ее жесткости. Повышенная артериальная жесткость может наблюдаться при следующих состояниях: старение, низкий вес при рождении, менопауза, недостаточная физическая активность, семейный анамнез АГ, СД 1-го и 2-го типа, ИМ, МС, ожирение, курение, АГ, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), высокий уровень СРБ, гиперхолестеринемия, ИБС, ХСН, инсульт, хроническая болезнь почек, ревматоидный артрит, системный васкулит, системная красная волчанка [86; 120; 129; 147; 182; 206]. Артериальная жесткость зависит от пола: у женщин в пременопаузе имеют место более низкое возрастное снижение артериальной жесткости, чем у мужчин, отсутствуют различия этого показателя у женщин в постменопаузе и у мужчин соответствующей возрастной категории [170], что, вероятно можно объяснить защитными свойствами эстрогенов [56].

Laurent S. [160] в своих работах описал фармакологические воздействия на артериальную жесткость, отделяя «острые» эффекты от «хронических». Если первые в большей степени связаны с динамикой АД, то вторые опосредованы через ремоделирование сосудистой стенки, которое включает в себя снижение содержания коллагена, повышение отношения плотности эластина к плотности коллагена, снижение толщины комплекса интима-медиа, изменения взаимодействия гладкомышечных клеток и экстрацеллюлярного матрикса через

фибронектин-интегриновые связи [160]. Эти процессы лежат в основе влияния циклического стресса на артериальное ремоделирование и являются необходимым условием ослабления напряжения пульсирующего потока вследствие фармакологического снижения артериальной ригидности [179]. Повышение артериальной жесткости можно рассматривать как универсальный ответ тканей на хронический стресс механического, химического и воспалительного генеза [13]. Артериальная жесткость в значительной степени зависит от активности ангиотензина II, повышение которого стимулирует ММП, а также активирует цитокины, включая фактор ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-17, ИЛ-6 [109; 110; 208]. Данные субстанции, являясь провосполительными цитокинами, способствуют развитию атеросклероза, ИМ, атеротромбоза [72]. Повышение ФНО α и ИЛ-1 β наблюдается при острых состояниях (ИМ, инсульт) [72] и являются показателями тяжелого атеросклеротического поражения [31]. Повышение ИЛ-6 относится к прогностическим признакам дестабилизации атеросклеротической бляшки и ассоциируется с повторными коронарными событиями [207]. Показано, что уровень ИЛ-6 наиболее высокий у пожилых пациентов с субклинически протекающими ССЗ [171]. В работе Ю. И. Рагино и соавт. (2011) методом иммуноферментного анализа образцов АСБ, полученных в ходе эндартерэктомии из коронарной артерии, было выявлено, что уровень ИЛ-6 и СРБ в образцах нестабильных АСБ был выше, чем в образцах неизменной интимы, липидных пятен и стабильных молодых АСБ [98]. У больных с атеросклеротическим поражением СА уровень ИЛ-6 был выше при наличии нестабильных АСБ, чем при стабильных [3]. Повышение уровня ИЛ-18 ассоциировано с изменениями в каротидной артерии, включая увеличение ТКМ СА. ИЛ-18, непосредственно или через механизм окислительного стресса и ММП, влияет на ЭД или вызывает миграцию гладкомышечных клеток и/или их пролиферации [238].

Через 6, 9 и более месяцев лечения были получены достоверные данные об обратном развитии патологических изменений сосудистой стенки у больных АГ и СД, которые не зависели от динамики других факторов риска [160; 167; 237]. Эти и другие работы позволили в 2006 году в Согласительном документе европейских

экспертов по артериальной жесткости [86] сделать заключение о том, что уменьшение признаков поражения артериальной стенки на фоне длительного лечения может в большей степени отражать улучшение прогноза, чем нормализация АД, гликемии или гиперлипидемии после нескольких недель гипотензивной, гипогликемической и холестеринснижающей терапии. Определение артериальной жесткости может осуществляться как прямыми, так и непрямими методами, которые коррелируют друг с другом, хотя «золотым стандартом» является прямой метод – оценка СРПВ. В соответствии с рекомендациями АНА, 2015 г. [112] жесткость артериальной стенки следует определять неинвазивно путем измерения СРПВ на каротидно-феморальном участке (I A). Однако, существуют некоторые ограничения этого метода, так качественная регистрация кривой волны давления на бедренной артерии может быть затруднительной у пациентов с МС, ожирением, сахарным диабетом, и заболеваниями периферических артерий [191]. При наличии аортального, подвздошного, или проксимального бедренного стенозов может наблюдаться уменьшение и запаздывание волны давления.

Отдельного внимания заслуживает аппарат для измерения сосудистой жесткости с использованием манжеты (Vasera, FukudaDenshi, Токио, Япония). Манжеты накладываются на все 4 конечности, и регистрируется время прохождения пульсовой волны от сердца к лодыжке, при этом используется фонокардиограф через маленький микрофон, прикрепленный на груди [86]. В дополнение к сердечно-лодыжечному сосудистому индексу (СЛСИ), который является производным от сердечно-лодыжечной скорости пульсовой волны, прибор измеряет ЛПИ, а также индекс аугментации (ИА). Устройство VaSera широко использовалось в Японии для исследований у диализных больных, а также при оценке когнитивных нарушений [86]. Однако данные о применении этого прибора в европейской популяции ограничены. В настоящее время опубликованы результаты многочисленных клинических исследований по использованию прибора Vasera в Российской Федерации у пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями [16; 19; 35; 49; 50; 54; 63; 69;

89]. Применение данного прибора в различных возрастных группах российской популяции позволило определить пороговые значения СЛСИ. Показатель СЛСИ зависит от возраста человека, средняя величина его увеличивается с 6,7 ед. у лиц до 20 лет до 9,8 ед. у лиц старше 70 лет. У россиян по сравнению с японцами более выражена позитивная связь СЛСИ с возрастом, что может быть обусловлено воздействием значительно большего количества факторов риска, воздействующих на сосудистую стенку. Уровень СЛСИ так же отражает степень выраженности коронарного атеросклероза у больных с установленной ИБС [136; 137; 216].

В исследованиях с использованием КАГ показано, что жесткость сосудистой стенки увеличивается пропорционально числу пораженных атеросклерозом КА [160], а также протяженности и степени их стенозирования [121; 205]. Кроме того, СЛСИ является независимым параметром, положительно ассоциированным с индексом коронарного кальция и степенью стеноза КА [138]. Имеется значительная связь между СЛСИ и выраженностью атеросклероза в каротидных артериях у больных цереброваскулярными заболеваниями [106; 116; 216].

Также объемный сфигмограф VaSeraVS-1500N, используя контурный анализ пульсовой волны, позволяет определить ИА пульсовой волны на плечевых артериях, который характеризует величину отраженной волны из бассейнов нижней половины тела. При этом он высоко коррелирует с показателями аугментации центрального аортального давления и отражает степень аугментации пульсовой волны в аорте [86].

Одним из непрямых лабораторных методов определения артериальной жесткости является оценка уровня ММП-9. Матричная металлопротеиназа-9 или желатиназа В является белком и может расщеплять коллагены типов IV и V и эластин в составе базальных мембран. Локальная деградация межклеточного матрикса необходима для миграции и пролиферации клеток, сопровождающих ремоделирование тканей [232]. Доказана взаимосвязь жесткости аорты с уровнем ММП-9 при ИБС [183]. Уровни ММП-9, матричной металлопротеиназы-2 (ММП-2) и активность сывороточной эластазы ассоциируются как с артериальной

жесткостью, так и с развитием систолической АГ. Одним из механизмов повышения жесткости артерий на фоне увеличения концентрации ММП-9 является способность последней (как и ММП-2) вызывать деградацию эластина – основного компонента, отвечающего за эластичность сосудистой стенки [183; 239]. С другой стороны, деструктивная активность, присутствующая в атеросклеротических очагах и являющаяся одним из проявлений воспалительного процесса, обусловлена секрецией активированными воспалительными (макрофагами, Т-лимфоцитами) и пенистыми клетками деструктивных ММП [119; 133], уровень которых повышается при атеросклеротическом процессе [87; 189].

РЕЗЮМЕ

Таким образом, проведенный литературный анализ показал, что сердечно-сосудистая патология была и остается одной из основных причин инвалидизации и смертности населения, несмотря на развитие диагностических и лечебных возможностей. Проблема синдрома раннего сосудистого старения широко освещена как в отечественной, так и в зарубежной литературе. Однако существуют ряд вопросов, которые требуют дальнейшего изучения и осмысления. В частности, нет четких критериев синдрома раннего сосудистого старения, в следствии чего остаются неясными критерии его диагностики. Необходимы исследования по дальнейшему пониманию взаимоотношений артерио- и атеросклероза в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Изучение теломер дает возможность оценить взаимосвязи биологического возраста и кардио-метаболических факторов риска. Контроль артериальной жесткости может способствовать улучшению прогноза и уменьшению риска сердечно-сосудистых событий и их осложнений. Отсутствие четких критериев диагностики синдрома раннего сосудистого старения у больных ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения стало предметом настоящего исследования, полученные результаты в дальнейшем могут помочь раннему выявлению пациентов группы риска и проведению профилактических мероприятий, направленных на минимизацию ранних ССЗ и их осложнений.

ГЛАВА 2 ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ, ДИЗАЙН И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая клиническая характеристика больных и распределение их по группам, дизайн исследования

Было проведено описание серии случаев в двух клинических группах. Исследование проводилось на базе ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер».

Протокол исследования одобрен комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета. Все пациенты участвовали в исследовании добровольно, были полностью информированы о его дизайне и целях и подписали текст добровольного информированного согласия.

Критерии включения:

- мужчины в возрасте до 75 лет с документированной ИБС;
- наличие артериальной гипертензии;
- подписание пациентами информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- женский пол;
- сахарный диабет;
- инфаркт миокарда и ОКС давностью менее 6 месяцев;
- онкологические заболевания;
- аутоиммунные заболевания;
- хронические заболевания в стадии обострения;
- острые инфекционные заболевания;
- психические заболевания;
- семейная гиперхолестеринемия.

В исследовании участвовало 106 больных (мужчины) стабильной стенокардией напряжения 1–3 ФК, в том числе 59 – молодого и среднего возраста

(52 [46,5; 55,0], лет) – 1-я группа и 47 пожилых (64 [62; 67], лет $p < 0,001$) – 2-я группа. Диагноз ИБС был подтвержден клиническими данными и результатами КАГ. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

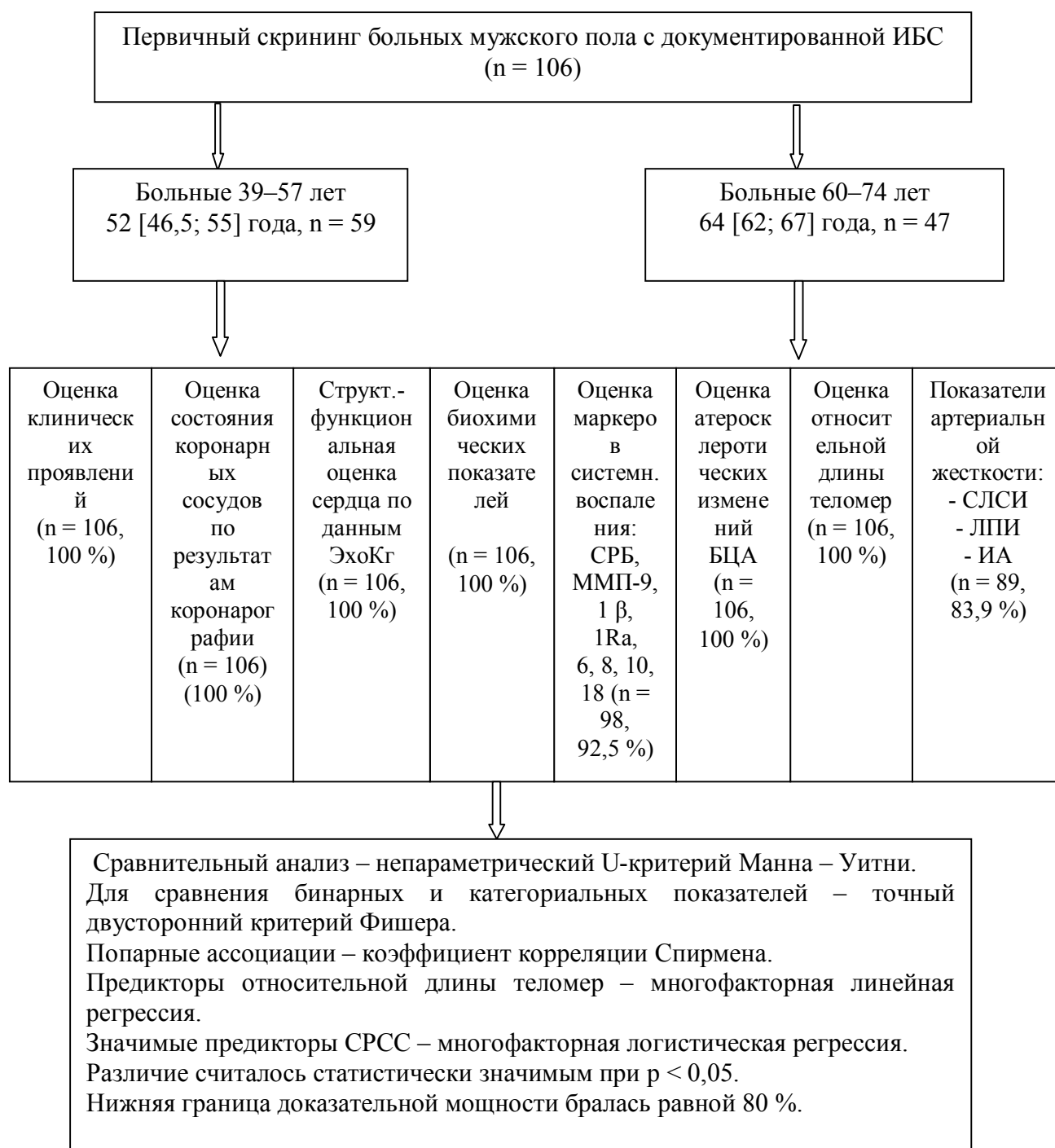


Рисунок 1 – Алгоритм проведения исследования

2.2 Методы исследования

Общеклинические исследования: сбор жалоб и анамнеза, определение массы тела, роста, объёма талии, расчет ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$), измерение АД, частоты сердечных сокращений.

Лабораторные методы: клинический анализ крови, глюкоза венозной крови, липидограмма, СРБ, интерлейкины, ММП-9, относительная длина теломер.

Инструментальные методы: электрокардиограмма (ЭКГ), эхокардиография (ЭХО-КГ), цветное дуплексное сканирование экстракраниальных артерий, КАГ, определение СЛСИ, ЛПИ и ИА.

2.2.1 Лабораторные методы исследования

Определение *клинического и биохимического анализа крови* проводилось при помощи стандартных методик.

Исследование *липидного обмена* включало определение ОХС, ХЛ ЛПНП, ХЛ ЛПВП, ТГ. Расчет уровня ХЛ ЛПНП проводили по формуле Фривальда

$$\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - \text{ТГ} / (2,2 - \text{ХС ЛПВП})$$

ОХС считали повышенным при $\text{ОХС} \geq 4,9$ ммоль/л, ХС ЛПНП считали повышенными при $\text{ХС ЛПНП} \geq 1,8$ ммоль/л, ХС ЛПВП считали сниженными, при $\text{ХС ЛПВП} \leq 1,0$ ммоль/л, ТГ считали повышенными при $\text{ТГ} \geq 1,7$ ммоль/л., [27; 81]. Повышением уровня глюкозы считали её уровень в венозной плазме $\geq 6,1 - 6,9$ ммоль/л [27; 43].

Забор крови на иммуноферментный анализ (ИФА) для определения СРБ, цитокинов и ММП-9 производили натощак. В пробирку без антикоагулянта забирали 5 мл венозной крови. Пробирку не более чем через час доставляли в лабораторию. Хранение осуществляли не более 2-х недель в обычной морозильной камере при температуре -20°C , далее с хладагентом доставляли в

низкотемпературный холодильник (-70°C) ЦНИЛ.

Определение С-реактивного белка. СРБ определяли методом ИФА с помощью тест-системы ELISA (Biomerica), США. Для оценки критического в отношении высокого риска развития ИБС уровня СРБ в крови использовались Российские рекомендации ВНОК 2012 г ($\text{СРБ} \geq 2 \text{ мг/л}$) [27].

Определение содержания цитокинов. Концентрация ИЛ-1 β , ИЛ-1Ra, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18 определяли в сыворотке крови методом ИФА с помощью тест-систем Вектор Бест, российского производства. Для оценки уровня других воспалительных биомаркеров ориентиром были данные клинической проверки уровней, соответствующих ИЛ крови, взятых у здоровых лиц юго-восточного региона Западной Сибири в возрасте от 20 до 50 лет и представленные в инструкциях к наборам для ИФА. Средний уровень ИЛ-1 β составил 1,6 [0–11] пг/мл, средний уровень ИЛ-1Ra – 520 [50–1 000] пг/мл, ИЛ-6 – 2 [0–10] пг/мл, ИЛ-8 – 2 [0–10] пг/мл, ИЛ-10 – 5 [0–31] пг/мл, ИЛ-18 – 370 [104–650] пг/мл. Значения выше средней величины считали повышенными.

Определение матричной металлопротеиназы-9. Для количественного определения уровня ММП-9 использовали тест-систему Human MMP-9 (total) Immunoassay (США). Данный тест основан на методе количественного твердофазного иммуноферментного анализа типа «сэндвич». Использовали микропланшет, покрытый специфическими моноклональными антителами к ММП-9. В ходе реакции в лунки планшета добавляли стандарты и образцы, и ММП-9, присутствующая в пробах, связывалась с иммобилизованными антителами. После промывки все несвязавшиеся компоненты удаляли, и в ячейки добавляли конъюгат поликлональных антител к ММП-9 с ферментом. После второй промывки и удаления несвязавшегося конъюгата фермент-антитела добавляли субстратный раствор, который взаимодействовал с ферментом с образованием цветного комплекса. Интенсивность развития окраски была прямо пропорциональна концентрации общей ММП-9 (про- и активной ММП-9), связавшейся на первом этапе. Цветная реакция останавливалась стоп-реагентом и интенсивность окраски измеряли на планшетном фотометре. Для оценки уровня

деструктивной ММП-9 использовали ожидаемые значения сывороточной ММП-9, представленные в инструкции к набору – 436 [169; 705] нг/мл.

Определение относительной длины теломер. Забор крови для выделения ДНК производили натощак, в том числе и до проведения премедикации. В пробирку с ЭДТА забирали 5 мл крови взятой из вены пациента. Хранение осуществлялось не более 2-х недель в обычной морозильной камере при температуре -20°C , далее с хладагентом доставляли в низкотемпературный холодильник (-70°C) в лабораторию молекулярных механизмов патологических процессов ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» СО РАН. Из 300 мкл периферической крови с ЭДТА выделяли ДНК стандартным методом при помощи набора для выделения геномной ДНК «ДНК-Экстрен» (Синтол, Россия). Концентрацию и качество геномной ДНК в полученных образцах оценивали с помощью спектрофотометра Nano Drop (Thermo Fisher Scientific, США). Оценку относительной длины теломер проводили методом ПЦР в реальном времени с использованием праймеров и протокола проведения реакции [141] и наборов ферментов с красителем EVA-green (Синтол, Россия) на приборе Bio-RadCFX (США). В качестве референсной последовательности использовали ген альбумина, представленный в геноме человека единственной копией. Дополнительно оценивали эффективность реакции ПЦР для каждой пары праймеров. Для ПЦР использовали следующие пары праймеров: telg (acactaagggttggttggttggttggttggttagtgt), telc (tgtaggtatccctatccctatccctatccctatccctaaca), albu (cggcggcgggcggcggcgggctgggcggaaatgctgcacagaatccttg), albd (gcccggcccgccgcgcccgtcccgggaaaagcatggtcgctgtt). Отношение результата амплификации теломерной и однокопийной последовательности было пропорционально длине теломер. Единица измерения – условны единицы (у. е.) [141].

В каждую ПЦР реакцию брали геномную ДНК в количестве 100 нг. Реакционная смесь имела следующий состав: $10 \times$ ПЦР буфер Б (EVA Green, Синтол) – 2 мкл, раствор dNTP (0,2 мМ) – 2 мкл; MgCl_2 (2,5 мМ) – 2 мкл; ген-специфичный праймер (0,2 пмоль/мкл) – 2 мкл; Taq-полимераза (5 ед./мкл) –

0,2 мкл, ДНК – 2,0 мкл.

Результат реакции ПЦР нормировали на показатель эффективности амплификации. ПЦР-реакцию проводили одновременно в трех лунках (трипликаты).

В качестве амплификатора использовали BioRad CFX. Программа амплификации: 95 °С – 5 мин; 42 цикла реакции амплификации: 95 °С – 10 сек, 59 °С – 35 сек; 74 °С – 5 сек. Полученные продукты подвергали плавлению, чтобы убедиться, что получившийся ПЦР-продукт был единственным в реакции, и его температура плавления соответствовала целевому продукту. Полученные результаты обрабатывали при помощи программы BioRadCFXManager.

2.2.2 Инструментальные методы исследования

Электрокардиография. ЭКГ регистрировали в 12 отведениях (6 стандартных, 6 грудных) с помощью аппарата «Nihon Kohden CARDIOFAX GEM ECG-9620».

Эхокардиография. ЭхоКГ проводили с помощью ультразвукового сканера «ACUSON 128 XP/10» (США) по общепринятой методике из парастернального и апикального доступов при помощи датчика, имеющего частоту 2,5 МГц. Определяли и рассчитывали линейные, объемные параметры камер сердца, фракция выброса левого желудочка [12; 46; 68; 103; 152].

Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) рассчитывали по формуле:

$$MI = M / S,$$

где M – масса миокарда левого желудочка (в г);

S – площадь поверхности тела (в м²).

Регистрацию получаемых изображений осуществляли на фоточувствительную бумагу с помощью видео-принтера «Sony 880EC» (Япония).

Цветное дуплексное сканирование экстракраниальных артерий проводили на аппарате ультразвуковой диагностики Vivid 7 Dimension фирмы General Electric (США) при помощи линейных датчиков с частотой 5–7 МГц по методике описанной в руководстве В. П. Куликова [46].

В В-режиме исследовали общую сонную артерию, ее бифуркацию, внутреннюю и наружную сонные артерии, брахиоцефальный ствол.

Оценивались характеристики:

- проходимость сосудов (проходим, окклюзирован);
- направление хода сосуда (наличие деформации – изгибы, извитости, петли);
- размеры сосудов (норма, гипоплазия, дилатация);
- толщина КИМ;
- состояние просвета сосуда (бляшки, тромбы, отслойка интимы, локальное расширение и т. д.);
- структура АСБ.

Толщину комплекса интима-медиа определяли с обеих сторон как среднее максимальных значений, измеренных по ходу общей сонной артерии (ОСА), а также в проксимальных отрезках внутренней и наружной СА в случае исследования БЦА. Сканирование проводили в 3 плоскостях (двух продольных и поперечной). Измерение ТКИМ ОСА производили на 1,5–2 см проксимальнее бифуркации по наиболее удаленной от датчика стенке артерии. При диагностическом сканировании КИМ ОСА, внутренней и наружной СА оценивали в месте максимального визуального утолщения. Структурная характеристика ТКИМ включала анализ эхогенности и оценку сохранности дифференцировки на слои. За условный эталон при определении эхогенности интимы принимали эхогенность окружающих сосуд тканей, медики – эхогенность просвета сосуда. При оценке ТКИМ ОСА использовали нормативы экспертов Европейского общества по гипертонии и Европейского общества кардиологов (2003). В качестве нормы считали значения менее 0,9 мм; утолщение КИМ – от 0,9 мм до 1,3 мм; критерием выраженного атеросклероза – диффузное утолщение

КИМ более 1,3 мм. Наличие АСБ идентифицировали как увеличение ТКИМ $> 1,3$ мм для ОСА, или как локальное увеличение ТКИМ на 0,5 мм или 50 % от значения близлежащего участка КИМ. Процент стеноза измеряли при поперечном сканировании ОСА как отношение площади АСБ к общей площади сосуда. Выраженность стеноза БЦА оценивали с использованием принципов градации, основанный на индексах стенозов NASCET и ECST, разработанных в ходе исследований в США и Европе [39; 213].

Коронарная ангиография. Всем пациентам выполняли КАГ на ангиографическом аппарате INNOVA 3100 (США). Исследование начинали с пункции бедренной артерии под местной инфильтрационной анестезией по методу Сельдингера с установкой интродьюсера 6–7 Fr. Для катетеризации ЛКА использовали стандартный катетер Judkinsleft (JL 4.0), для катетеризации ПКА использовали стандартный катетер Judkinsright (JL 4.0). При аномальном расположении КА альтернативой являлось использование катетеров Amplat. На одно съемку вводили от пяти до восьми миллилитров контрастного вещества. С целью визуализации всех сегментов ЛКА проводили не менее шести проекций, для ПКА – не менее трех.

Определение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса, лодыжечно-плечевого индекса и индекса аугментации. Определение показателей жесткости сосудистой стенки проводили с использованием сфигмоманометра VaSera VS-1500N, производства FUKUDA DENSHI (Япония). Аппарат неинвазивно измерял АД на 4-х конечностях с одновременной записью ЭКГ, фонокардиографии (ФКГ) и пульсовых волн на артериях 4-х конечностей. Это дало возможность исследовать растяжимость артерий и степень нарушения кровотока в сосудах нижних конечностей пациента, оценить возраст сосудов относительно пола и возраста пациента. В процессе исследования измеряли сердечно-лодыжечный-сосудистый индекс, который определял специфическую жесткость артериальной стенки независимо от уровня АД.

Сердечно-лодыжечный-сосудистый индекс справа определяли между клапаном сердца и правой лодыжечной артерией, вычислялся с помощью ФКГ

сигнала (II тон) и плетизмограмм, получаемых при наложении манжет на правое плечо и правую голень.

Сердечно-лодыжечный-сосудистый индекс слева определяли между клапаном сердца и левой лодыжечной артерией, вычислялся с помощью ФКГ сигнала (II тон) и плетизмограмм, получаемых при наложении манжет на правое плечо и левую голень.

Оценка СЛСИ проводили в зависимости от возраста по данным исследований в российской популяции [54].

Лодыжечно-плечевой индекс – показатель, используемый для неинвазивного скрининга и диагностики заболеваний периферических артерий нижних конечностей. Диагностическим критерием атеросклероза артерий нижних конечностей считали ЛПИ $< 0,9$ [52; 80].

Также определяли ИА (индекс аугментации) – показатель растяжимости сосудистой стенки, который позитивно коррелирует с жесткостью аорты и увеличивается с возрастом и прогрессированием атеросклероза [52].

2.3 Статистический анализ материала

Все статистические расчёты проводили в программе Rstudio (version 0.99.879 – © 2009-2016 RStudio, Inc., USA, 250 Northern Ave, Boston, MA 02210 844-448-121, info@rstudio.com) на языке R (R Core Team (2015). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>).

Структурированный сбор данных для исследования осуществляли в электронные таблицы, в табличных данных выполнялось исследование на полноту и наличие ошибок ввода, проводили разведочный анализ данных для выявления выпадающих значений. Проверенные данные обрабатывали методами статистического анализа.

Эмпирические распределения данных испытывали на согласие с законом нормального распределения по критериям Шапиро – Уилка, Андерсона –

Дарлинга, Крамера-фон Мизеса и Лиллиефорса. В группах 1 и 2 одновременно удовлетворяли критерию нормальности показатели: ИММЛЖ, ФУ, ЛПНП, ОХЛ, мочева кислота, офисное САД и ДАД, что составило 14 % от всех сравниваемых показателей. По этой причине для сравнения показателей между группами использовали непараметрический U-критерий Манна – Уитни.

Дескриптивные характеристики представлены в виде медиана [первый квартиль; третий квартиль] для числовых данных, процент [нижняя граница 95 % доверительный интервал (ДИ); верхняя граница 95 % ДИ] для категориальных данных с вычислением границ ДИ по формуле Вильсона.

Для статистической проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений в сравниваемых группах использовали непарный U-критерий Манна – Уитни, производили расчет смещения распределений с построением 95 % ДИ для смещения. Для сравнения бинарных и категориальных показателей применяли точный двусторонний критерий Фишера. Попарные ассоциации исследовали путем расчета коэффициентов корреляции Спирмена. Многофакторной линейной регрессии выявляли предикторы относительной длины теломер, многофакторной логистической регрессией выявляли значимые предикторы СРСС. Оптимальные модели многофакторных регрессий строили методами прямого и обратного шага.

Проверку статистических гипотез проводили при критическом уровне значимости $p = 0,05$, т.е. различие считали статистически значимым, если $p < 0,05$. Нижнюю границу доказательной мощности брали равной 80 %.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Сравнительная оценка клинического течения ишемической болезни сердца, стабильной стенокардии напряжения в зависимости от возраста

Прослеживаемая тенденция к омоложению ССЗ, в частности ИБС, вызывает большой интерес в современной кардиологии. Большое количество работ посвящено изучению раннего развития ИБС, а именно, ССН и ИМ у молодого населения [114; 125; 217]. С другой стороны, учитывая растущую продолжительность жизни, большую часть больных ИБС составляют пациенты пожилого возраста [26]. С целью проведения анализа возрастных особенностей течения ИБС и определения наиболее важных предикторов неблагоприятного ближайшего и отдаленного прогноза были сформированы две группы больных в зависимости от возраста: 1-ю группу составили 59 мужчин молодого и среднего возраста (39–57 лет), 2-ю – 47 пожилых мужчин (60 до 74 лет), $p < 0,001$.

Больные 1-й группы характеризовались меньшей длительностью ИБС (23 [6; 48] / 36 [10; 108], месяцев; $p = 0,008$), при одинаковой частоте перенесенного ИМ (34 (57,6 %) и 25 (53,2 %), $p = 0,697$). Обе группы больных были сопоставимы по частоте АГ – 55 (93,2 %) и 45 (95,7 %), $p = 0,691$ и её степени, однако длительность АГ была достоверно выше во 2-й группе (5 [2,5; 12,5] / 10 [5; 18], лет; $p = 0,008$). Возраст возникновения АГ был достоверно ниже у лиц молодого и среднего возраста – 44 [36; 50], чем у пожилых – 55 [47; 58] лет, $p < 0,001$. С другой стороны, в 1-й группе достоверно чаще встречались такие факторы ССР, как ожирение (44 (74,6 %) / 20 (42,6 %), $p = 0,001$) и курение (37 (62,7 %) / 18 (38,3 %), $p = 0,019$). Окружность талии и ИМТ также были достоверно выше в 1-й группе. Избыточная масса тела чаще определялась в группе пожилых (12 (20,3 %) / 23 (48,9 %), $p = 0,003$). Не было выявлено различий в частоте разных ФК стенокардии. Частота проведенных ЧКВ и операций АКШ по группам не отличалась, (таблица 1).

Таблица 1 – Клинико-анамнестические характеристики больных ССН в различных возрастных группах

Показатели	1-я группа N = 59	2-я группа N = 47	P
Возраст, лет, М [ДИ]	52 [46,5; 55]	64 [62; 67]	< 0,001*
Длительность ИБС, месяцев, М [ДИ]	23 [6; 48]	36 [10; 108]	0,008*
Возраст, манифестации ИБС, лет, М [ДИ]	49,9 [44,6; 52]	60 [56; 62,5]	< 0,001*
ФК стенокардии, М [ДИ]	2 [2; 2]	2 [2; 3]	0,792
Перенесенный ИМ, n, % [ДИ]	34, 57,6 % [45,1 %; 69,4 %]	25, 53,2 % [39,3 %; 67,2 %]	0,697
Артериальная гипертензия, n, % [ДИ]	55, 93,2 % [84,3 %; 97,1 %]	45, 95,7 % [86,4 %; 99,3 %]	0,691
Длительность АГ, лет М [ДИ]	5 [2,5; 12,5]	10 [5; 18]	0,008*
Возраст, манифестации АГ	44 [36; 50]	55 [47; 58]	< 0,001*
Курение, n, % [ДИ]	37, 62,7 % [50,1 %; 74,3 %]	18, 38,3 % [26,3 %; 53,3 %]	0,019*
Отягощенная наследственность по ССЗ, n, % [ДИ]	41, 69,5 % [57,2 %; 80,3 %]	28, 59,6 % [45 %; 72 %]	0,311
Окружность талии, см, М [ДИ]	101 [97; 110,5]	98 [96; 103,5]	0,039*
ИМТ, кг/м ² , М [ДИ]	32,3 [29,9; 34,4]	29,7 [28,2; 33,4]	0,033*
Избыточная масса тела, n, % [ДИ]	12, 20,3 % [12,1 %; 32,4 %]	23, 48,9 % [35,2 %; 63,5 %]	0,003*
Абдоминальное ожирение, n, % [ДИ]	44, 74,6 % [62,1 %; 84,4 %]	20, 42,6 % [30,1 %; 57,4 %]	0,001*
Частота ЧКВ в анамнезе, n, % [ДИ]	19, 32,2 % [21,3 %; 46,1 %]	10, 21,3 % [17,2 %; 54,8 %]	0,342

Продолжение таблицы 1

Показатели	1-я группа N = 59	2-я группа N = 47	P
Частота АКШ в анамнезе, n, % [ДИ]	1, 1,7 % [0 %; 9,1 %]	5, 10,6 % [5,2 %; 23,6 %]	0,086
Примечание: * – Статистически значимое различие показателей.			

В аспекте медикаментозной терапии в течение года, предшествующего обследованию, группы различались лишь по частоте приема БАБ. В 1-й группе на амбулаторном этапе их принимали 40 (67,7 %) человек, а во 2-й – 20 (42,6 %), $p = 0,011$, несмотря на сопоставимую частоту перенесенного ИМ. По частоте приема ИАПФ/БРА, антиагрегантов и статинов группы были сопоставимы (таблица 2).

Таблица 2 – Характер медикаментозной терапии на амбулаторном этапе

Группы препаратов	Группа 1 N = 59 n, % [95 % ДИ]	Группа 2 N = 47 n, % [95 % ДИ]	ОР [95 % ДИ]	Точный двусторонний критерий Фишера, p-уровень
И-АПФ/БРА	42, 71,2 % [59,1 %; 81,2 %]	34, 72,3 % [58,1 %; 83,4 %]	0,984 [0,77; 1,25]	> 0,999
БАБ	40, 67,7 % [55,2 %; 78,1 %]	20, 42,6 % [30,1 %; 57,3 %]	1,593 [1,09; 2,32]	0,011*
Антиагреганты	45, 76,3 % [64,4 %; 85,1 %]	37, 78,7 % [65,2 %; 88,3 %]	0,969 [0,79; 1,19]	0,819
Статины	31, 52,5 % [40,6 %; 65,2 %]	22, 46,8 % [33,1 %; 61,4 %]	1,122 [0,76; 1,66]	0,696
Примечание: * – Статистически значимое различие показателей.				

По результатам биохимического анализа крови в 1-й группе была выше частота повышения ОХС (23 (38,9 %) / 4 (8,5 %), $p < 0,001$), ХС ЛПНП (54, 91,5 % / 35, 74,5 %, $p = 0,042$) и триглицеридов (ТГ) (26 (44,1 %) / 10 (21,3 %), $p = 0,022$),

тогда как частота повышения гликемии венозной плазмы натощак в пределах 6,1 – 6,9 ммоль/л, по группам была сопоставима (14 (23,7 %) / 17 (36,2 %), $p = 0,199$). Частота снижения ХС ЛПВП менее 1 ммоль/л по группам не различались, однако суммарная концентрация ХС ЛПВП была выше во 2-й группе (1,3 [1,1; 1,6] / 1,4 [1,2; 1,8] ммоль/л, $p = 0,037$). Так же группы отличались по средним значениям аланинаминотрансферазы (АЛТ) (25,6 [19,2; 36,8] / 19 [14,4; 26,1] Ед/л, $p = 0,02$) и мочевой кислоты (468,5 [398,8; 536,8] / 409,5 [371; 472,8] мкмоль/л, $p = 0,007$) (таблица 3).

Таблица 3 – Данные биохимического исследования крови больных ССН в зависимости от возраста

Показатели	1-я группа N = 59	2-я группа N = 47	P
ОХС, ммоль/л, М [ДИ]	4,9 [3,9; 6,0]	4,4 [3,9; 5,3]	0,096
Повышение ОХС, n, % [ДИ]	23, 38,9 % [28,4 %; 52,1 %]	4, 8,5 % [3,2 %; 20,5 %]	< 0,001*
ХС ЛПНП, ммоль/л, М [ДИ]	3,3 [2,5; 4,2]	2,9 [2,5; 3,4]	0,064
Повышение ХС ЛПНП, n, % [ДИ]	54, 91,5 % [56,3 %; 98,7 %]	35, 74,5 % [38,4 %; 81,1 %]	0,042*
ХС ЛПВП, ммоль/л, М [ДИ]	1,3 [1,1; 1,6]	1,4 [1,2; 1,8]	0,037*
Снижение ХС ЛПВП ≤ 1 ммоль/л, n, % [ДИ]	10, 16,9 % [10,4 %; 29,1 %]	4, 8,5 % [3,8 %; 20,4 %]	0,255
ТГ, моль/л, М [ДИ]	1,8 [1,3; 2,5]	1,3 [0,9; 1,7]	< 0,001*
Повышение ТГ, n, % [ДИ]	26, 44,1 % [32,5 %; 57,2 %]	10, 21,3 % [12,7 %; 35,1 %]	0,022*
Глюкоза, ммоль/л, М [ДИ]	5,5 [5,1; 5,9]	5,7 [5,3; 6,3]	0,065
Повышение гликемии натощак, n, % [ДИ]	14, 23,7 % [15,6 %; 36,1 %]	17, 36,2 % [24,3 %; 50,2 %]	0,199

Продолжение таблицы 3

Показатели	1-я группа N = 59	2-я группа N = 47	P
АЛТ, Ед/л, М [ДИ]	25,6 [19,2; 36,8]	19,1 [14,4; 26,1]	0,002*
АСТ, Ед/л, М [ДИ]	23,2 [19,7; 29,2]	21,4 [16,8; 26,3]	0,112
Креатинин, мкмоль/л, М [ДИ]	107,3 [100,6; 116,2]	108,7 [97,6; 119,9]	0,866
Мочевина, мкмоль/л, М [ДИ]	5,8 [4,7; 6,8]	6,1 [5,5; 7,2]	0,096
Мочевая к-та, мкмоль/л, М [ДИ]	468,5 [398,8; 536,8]	409,5 [371,1; 472,8]	0,007*
Повышение мочевой кислоты, п, % [ДИ]	12, 20,3 % [15,3 %; 36,2 %]	15, 31,9 % [24,4 %; 50,1 %]	0,199
Примечание: *– Статистически значимое различие показателей.			

Данные электрокардиографического обследования не обнаружили существенного различия по группам (таблица 4).

Таблица 4 – Данные ЭКГ

Показатели	1-я группа N = 59	2-я группа N = 47	P
Нарушения внутрипредсердной проводимости, п, % [ДИ]	9, 15,3 % [12,3 %; 34,5 %]	11, 23,4 % [14,2 %; 37,5 %]	0,189
Нарушения внутрижелудочковой проводимости, п, % [ДИ]	40, 67,8 % [59,1 %; 76,3 %]	37, 78,7 % [61,4 %; 86,7 %]	0,782
Патологический зубец «Q», п, % [ДИ]	29, 49,2 % [21,5 %; 63,4 %]	24, 51,1 % [19,5 %; 62,3 %]	0,698
Гипертрофия ЛЖ, п, % [ДИ]	52, 88,1 % [64,7 %; 98,5 %]	45, 95,8 % [75,4 %; 93,7 %]	0,689

По данным УЗИ сердца у больных 2-й группы были достоверно выше

размеры задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) – 1,15 [1,07; 1,2] / 1,2 [1,1; 1,3], $p = 0,026$ и межжелудочковой перегородки (МЖП) – 1,2 [1,1; 1,3] / 1,3 [1,2; 1,4], $p = 0,005$. Остальные показатели УЗИ сердца, включая ФВ и ИММЛЖ не различались (таблица 5).

Таблица 5 – Данные ультразвукового исследования сердца

Показатели	1-я группа N = 59	2-я группа N = 47	P
Аорта, см, М [ДИ]	3,5 [3,3; 3,7]	3,5 [3,3; 3,83]	0,898
ЛП, см, М [ДИ]	4,6 [3,9; 5,2]	4,8 [4,03; 5,38]	0,493
КДР ЛЖ, см, М [ДИ]	5,1 [4,7; 5,5]	5 [4,9; 5,4]	0,874
КСР ЛЖ, см, М [ДИ]	3,5 [3,1; 3,9]	3,3 [3,1; 3,6]	0,208
ЗСЛЖ, см, М [ДИ]	1,15 [1,07; 1,2]	1,2 [1,1; 1,3]	0,026*
МЖП, см, М [ДИ]	1,2 [1,1; 1,3]	1,3 [1,2; 1,4]	0,005*
ФВ, %, М [ДИ]	63 [53,0; 66,5]	62 [56,5; 65,0]	0,591
ИММЛЖ, М [ДИ]	114,8 [100,7; 139,3]	124,5 [115,9; 141,9]	0,054
УО, мл, М [ДИ]	74,5 [68,3; 83,1]	72 [65,5; 81,5]	0,722
ФВ, %, М [ДИ]	63 [53; 66,5]	62 [56,5; 65]	0,591
ФУ, %, М [ДИ]	33 [27,75; 35,5]	33 [30,5; 35]	0,812
Диастолическая дисфункция, n, % [ДИ]	31, 52,5 % [40,1 %; 65,2 %]	23, 48,9 % [35,5 %; 63,1 %]	0,845

Продолжение таблицы 5

Показатели	1-я группа N = 59	2-я группа N = 47	P
Аневризма ЛЖ, n, % [ДИ]	4, 6,8 % [3,1 %; 16,2 %]	2, 4,3 % [1,1 %; 14,3 %]	0,691
Примечание: * – Статистически значимое различие показателей.			

По частоте встречаемости сопутствующей патологии группы были сопоставимы (таблица 6).

Таблица 6 – Сопутствующие заболевания у больных ССН в зависимости от возраста

Сопутствующие заболевания	1-я группа N = 59	2-я группа N = 47	P
Варикозная болезнь вен нижних конечностей, n, % [ДИ]	1, 1,7 % [0 %; 9,1 %]	2, 4,3 % [1,3 %; 14,5 %]	0,583
Глаукома, n, % [ДИ]	0, 0 %	1, 2,1 % [0 %; 11,2 %]	0,443
Заболевания щитовидной железы, (эутиреоз), n, % [ДИ]	0, 0 %	1, 2,1 % [0 %; 11,3 %]	0,443
Инсульт, транзиторные ишемические атаки в анамнезе, n, % [ДИ]	1, 1,7 % [0 %; 9,1 %]	6, 12,8 % [4,2 %; 17,5 %]	0,084
Мочекаменная болезнь, n, % [ДИ]	0, 0 %	2, 4,3 % [1,1 %; 14,3 %]	0,194
ХОБЛ, n, % [ДИ]	4, 6,8 % [3,6 %; 16,2 %]	2, 4,3 % [1,1 %; 14,3 %]	0,691
Хронический холецистит, n, % [ДИ]	0, 0 %	2, 4,3 % [1,2 %; 14,2 %]	0,194
Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, n, % [ДИ]	0, 0 %	1, 2,1 % [0 %; 11,3 %]	0,443
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, n, % [ДИ]	8, 13,6 % [5,4 %; 20,1 %]	9, 19,1 % [6,1 %; 25,8 %]	0,135

Среди нарушений ритма сердца, в группе пожилых пациентов достоверно чаще встречалась фибрилляция предсердий – 23,4 % при 3,4 % в группе больных молодого и среднего возраста ($p = 0,002$). По частоте развития других нарушений ритма, группы были сопоставимы (таблица 7).

Таблица 7 – Нарушения ритма сердца у больных ССН в зависимости от возраста

Нарушения ритма	1-я группа N = 59	2-я группа N = 47	P
Пароксизмальная предсердная тахикардия, п, % [ДИ]	1, 1,7 % [0 %; 9,3 %]	0, 0 % [0 %; 8,1 %]	> 0,999
Суправентрикулярная экстрасистолия, п, % [ДИ]	1, 1,7 % [0 %; 9,3 %]	0, 0 % [0 %; 8,1 %]	> 0,999
Желудочковая экстрасистолия, п, % [ДИ]	1, 1,7 % [0 %; 9,3 %]	0, 0 % [0 %; 8,1 %]	> 0,999
Нарушение внутрижелудочковой проводимости, п, % [ДИ]	39, 66,1 % [57,1 %; 79,4 %]	37, 78,7 % [61,4 %; 86,7 %]	0,782
Фибрилляция предсердий, пароксизмальная форма, п, % [ДИ]	2, 3,4 % [1,3 %; 12,1 %]	11, 23,4 % [14,2 %; 37,5 %]	0,002*
Примечание: *– Статистически значимое различие показателей.			

Таким образом, несмотря на достоверно более молодой возраст, у больных 1-й группы чаще встречалось повышения значений ОХЛ, ЛПНП, ТГ и были выше средние показатели ЛПНП и ТГ. В то же время ряд биохимических показателей (уровень глюкозы и частота ее повышения, уровень креатинина, мочевины) и частота сопутствующих заболеваний достоверно не различались. С другой стороны, фибрилляция предсердий достоверно встречалась в группе пожилых.

3.2 Сравнение результатов коронароангиографии и ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий

По данным КАГ в 1-й группе достоверно чаще (25,4 % / 4,3 %, $p = 0,003$) определялось однососудистое поражение коронарных артерий (КА) и достоверно

реже – многососудистое поражение (35,6 % / 61,7 %, $p = 0,011$). При анализе анатомии пораженных коронарных ветвей оказалось, что в 1-й группе чаще поражалась огибающая артерия (ОА) (29 (49,2 %) / 13 (27,7 %), $p = 0,029$), во 2-й группе наблюдалось поражение ствола ЛКА (6 (10,2 %) / 13 (27,7 %), $p = 0,024$) передней нисходящей артерии (ПНА) (46 (77,9 %) / 44 (93,6 %), $p = 0,03$) и правой коронарной артерии (ПКА) (32 (54,2 %) / 40 (85,1 %), $p < 0,001$). Более частое поражение ствола ЛКА является патогномоничным для лиц пожилого возраста, на что указывают данные многих авторов [2; 88]. По частоте встречаемости гемодинамически значимых и незначимых поражений коронарных сосудов, частоте рестенозов стентов и срокам их возникновения группы не различались, (таблица 8).

Таблица 8 – Данные коронарной ангиографии

Параметры	1-я группа N = 59 n, % [95 % ДИ]	2-я группа N = 47 n, % [95 % ДИ]	ОР [95 % ДИ]	P
Однососудистое поражение КА	15, 25,4 % [16,3 %; 38,1 %]	2, 4,3 % [1,1 %; 14,5 %]	5,9 [1,4; 24,8]	0,003*
Двухсосудистое поражение КА	18, 30,5 % [20,1 %; 43,3 %]	15, 31,9 % [20,2 %; 46,1 %]	0,9 [0,5; 1,7]	> 0,999
Многососудистое поражение КА	22, 37,3 % [25,4 %; 48,3 %]	29, 61,7 % [47,1 %; 74,3 %]	0,6 [0,4; 0,9]	0,011*
Поражение ствола ЛКА	6, 10,2 % [5,1 %; 20,3 %]	13, 27,7 % [17,6 %; 42,4 %]	0,4 [0,2; 0,9]	0,024*
Поражение ПНА	46, 77,9 % [66,1 %; 87,8 %]	44, 93,6 % [83,4 %; 98,1 %]	0,8 [0,7; 0,9]	0,03*
Поражение огибающей артерии	29, 49,2 % [37,6 %; 62,8 %]	13, 27,7 % [17 %; 42 %]	1,8 [1,1; 3,0]	0,029*
Поражение ПКА	32, 54,2 % [42,3 %; 66,1 %]	40, 85,1 % [72,3 %; 93,1 %]	0,6 [0,5; 0,8]	< 0,001*
Гемодинамически значимое коронарное поражение	40, 67,8 % [55,1 %; 78,8 %]	25, 53,2% [39,3 %; 67,1 %]	1,3 [0,9; 1,8]	0,161

Продолжение таблицы 8

Параметры	1-я группа N = 59 n, % [95 % ДИ]	2-я группа N = 47 n, % [95 % ДИ]	ОР [95 % ДИ]	P
Гемодинамически незначимое коронарное поражение	15, 25,4 % [22,5 %; 45,8 %]	21, 44,7 % [33,1 %; 61,5 %]	0,7 [0,4; 1,1]	0,161
Частота рестенозов стентов	7, 11,9 % [6,6 %; 23,8 %]	5, 10,6 % [5,4 %; 23,2 %]	1,1 [0,4; 3,3]	>0,999
Временя развития рестенозов, лет	1 [1; 3]	1 [1; 1],	0 [0,1; 0,1]	0,440
Отсутствие признаков атеросклеротического поражения коронарных артерий	4, 6,8 % [3,4 %; 16,1 %]	1, 2,1 % [0 %; 11,5 %]	3,2 [0,4; 27,6]	0,379
Примечание: * – Статистически значимое различие показателей.				

Результаты ультразвуковой доплерографии сонных артерий обнаружили сопоставимость значений ТКИМ (1,2 [1,1; 1,3] / 1,2 [1,1; 1,4], мм $p = 0,534$) и тяжести атеросклеротического поражения БЦА, (таблица 9).

Таблица 9 – Данные ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий

Показатели	1-я группа N = 59 n, % [95 % ДИ]	2-я группа N = 47 n, % [95 % ДИ]	Точный двусторонний критерий Фишера, p-уровень
ТКИМ, мм	1,2 [1,1; 1,3]	1,2 [1,1; 1,4]	0,534
Кол-во больных с ТКИМ > 0,9 мм	57, 96,6 % [80,2 %; 98,4 %]	46, 97,9 % [82,5 %; 98,3 %]	> 0,999
Стеноз БЦА ≤ 30 %	41, 71,9 % [56,3 %; 80,1 %]	27, 58,7 % [39,6 %; 67,3 %]	0,147
Стеноз БЦА 30 %–50 %	11, 19,3 % [10,5 %; 30,1 %]	15, 32,6 % [21,9 %; 48,4 %]	0,105

Продолжение таблицы 9

Показатели	1-я группа N = 59 n, % [95 % ДИ]	2-я группа N = 47 n, % [95 % ДИ]	Точный двусторонний критерий Фишера, р-уровень
Стеноз БЦА > 50%	5, 8,8 % [4,6 %; 20,4 %]	4, 8,7 % [4,2 %; 21,5 %]	> 0,999
Отсутствие признаков атеросклеротического поражения БЦА	2, 3,4 % [1,5 %; 18,4 %]	1, 2,1 % [1,2 %; 17,1%]	> 0,999

Таким образом, по результатам КАГ видно, что несмотря на достоверные возрастные различия, количество больных с гемодинамически значимыми и незначимыми стенозами КА по группам были сопоставимо, также как и число лиц с проведенными ЧКВ, АКШ и рестенозами стентов. По данным УЗИ БЦА группы также были сопоставимы и характеризовались преобладанием гемодинамически незначимых поражений БЦА. В итоге можно говорить о сопоставимой выраженности атеросклеротического процесса в обеих группах несмотря на достоверные возрастные различия.

3.3 Оценка частоты мультифокального атеросклероза в разных возрастных группах

Современные взгляды на проблему формирования атеросклероза связаны с наличием множественного поражения на разных этапах заболевания. По данным разных авторов, частота выявления МФА в популяции составляет от 13,5 % [226] до 94 % [126], что можно объяснить рядом причин, в том числе и различными методами диагностики атеросклеротического поражения. Вполне закономерно, что у больных, наблюдающихся в амбулаторных условиях и имеющих относительно невысокий суммарный риск развития ССО, частота выявления мультифокального поражения существенно ниже, чем у больных, которые

госпитализируются в стационар по поводу различных сосудистых катастроф [76].

Для оценки частоты мультифокального поражения сосудов оценивали результаты КАГ и УЗИ БЦА. Критерием МФА служило поражение двух сосудистых бассейнов (коронарных и брахиоцефальных артерий). Анализ данных КАГ обнаружил поражение коронарных артерий у 55 (93,2 %) больных молодого и среднего возраста и у 46 (97,9 %) – пожилого возраста. Поражение БЦА (увеличение ТКМ $> 0,9$ мм и наличие стенозов БЦА) выявлено у 57 (96,6 %) больных молодого и среднего возраста, а в группе пожилых – у 46 (97,9 %) больных. Поражение обоих сосудистых бассейнов зарегистрировано в 93,2 % случаев у больных молодого и среднего возраста и в 95,8 % случаев у больных пожилого возраста. Таким образом, частота МФА с поражением двух сосудистых бассейнов была сопоставима в обеих группах, (таблица 10).

Таблица 10 – Характеристика мультифокального атеросклероза у больных ИБС разных возрастных групп

Показатели	1-я группа N = 59 n, % [95 % ДИ]	2-я группа N = 47 n, % [95 % ДИ]	Двусторонний критерий Фишера, p-уровень
Поражение КА, n, % [ДИ]	55, 93,2 % [80,2 %; 96,4 %]	46, 97,9 % [82,5 %; 98,3 %]	0,727
Поражение БЦА, n, % [ДИ]	57, 96,6 % [80,2 %; 98,4 %]	46, 97,9 % [82,5 %; 98,3 %]	$> 0,999$
МФА с поражением двух бассейнов, n, % [ДИ]	55, 93,2 % [80,2 %; 96,4 %]	45, 95,8 % [82,5 %; 98,3 %]	$> 0,999$

Таким образом, частота МФА с поражением двух сосудистых бассейнов (коронарные и брахиоцефальные артерии) была сопоставима по группам, несмотря на более высокую частоту повышения значений ОХС, ЛПНП, ТГ у больных ИБС молодого и среднего возраста.

3.4 Оценка уровня воспалительных биомаркеров

Системное воспаление на сегодняшний день является ключевым фактором развития атеросклероза, в связи с чем представляет большой интерес определение таких неспецифических маркеров, как СРБ и ИЛ-1 β , ИЛ-1Ra, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18 [4; 64; 70; 85; 97; 98; 122; 159].

Частота повышения и уровень СРБ, как показателя системного воспаления и независимый предиктор ССЗ [144] по группам не отличались и были в пределах референсных значений, что, вероятно, связано с приемом И-АПФ/БРА и статинов, обладающих системным противовоспалительным эффектом. Обращает на себя внимание значительное повышение ИЛ-8 у пациентов молодого и среднего возраста (10,7 [7,3; 19] / 5,9 [4,35; 9,3], $p = 0,006$). Этот провоспалительный ИЛ, помимо прочего, синтезируется эндотелиальными клетками и, являясь маркером коронарного атеросклероза, часто ассоциируемого с риском развития нестабильной стенокардии и ИМ [41; 98].

По частоте повышения значений провоспалительных ИЛ группы были сопоставимы по всем показателям, кроме ИЛ-6. Повышение ИЛ-6 чаще встречалось в группе молодого и среднего возраста (47, 85,5 % / 27, 62,8 %, $p = 0,032$), что может также быть признаком дестабилизации атеросклеротической бляшки и ассоциироваться с повторными коронарными событиями у больных ИБС [207]. Снижение концентрации ИЛ-10 как компонента противовоспалительной системы наблюдалось у 97 % пациентов обеих групп, что может рассматриваться как дополнительный предиктор риска развития нестабильной формы ИБС [34; 66], (таблица 11).

Таблица 11 – Показатели маркеров воспаления

Показатели / параметры	1-я группа N = 55	2-я группа N = 43	Условная норма	P
СРБ, Мг/л, М, ДИ	0 [0; 0,1]	0 [0; 1,9]	< 2 пг/мл	0,164

Продолжение таблицы 11

Показатели / параметры	1-я группа N = 55	2-я группа N = 43	Условная норма	P
ИЛ-1β, пг/мл, М, [ДИ]	1 [1; 1]	1 [1; 1]	1,6 [0–11] пг/мл	> 0,999
ИЛ-1R, пг/мл, М, [ДИ]	659,9 [458,55; 853,95]	516,4 [317,23; 884,7]	520 [50–1000] пг/мл	0,302
ИЛ-6, пг/мл, М, [ДИ]	7,6 [5,9; 10,9]	6,45 [3,2; 9,25]	2 [0–10] пг/мл	0,054
ИЛ-8, пг/мл, М, [ДИ]	10,7 [7,3; 19]	5,9 [4,35; 9,3]	2 [0–10] пг/мл	0,006*
ИЛ-10, пг/мл, М, [ДИ]	1 [1; 1]	1 [1; 1]	5 [0–31] пг/мл	0,162
ИЛ-18, пг/мл, М, [ДИ]	137,5 [104; 192,7]	130 [100,55; 170,95]	370 [104–650] пг/мл	0,552
Повышение СРБ, n, % [ДИ]	5, 9,1 % [4,2 %; 20,4 %]	6, 13,9 % [7,2 %; 27,1 %]	—	0,527
Повышение ИЛ-1β, n, % [ДИ]	2, 3,6 % [1,5 %; 18,4 %]	1, 2,3 % [1,2 %; 17,1 %]	—	> 0,999
Повышение ИЛ-1R, n, % [ДИ]	7, 12,7 % [7,2 %; 27,1 %]	10, 23,3 % [12,1 %; 40,4 %]	—	0,375
Повышение ИЛ-6, n, % [ДИ]	47, 85,5 % [71,8 %; 92,6 %]	27, 62,8 % [45,1 %; 76,3 %]	—	0,032*
Повышение ИЛ-8, n, % [ДИ]	53, 96,4 % [85,2 %; 99,1 %]	37, 86,1 % [70,4 %; 95,3 %]	—	0,183
Снижение ИЛ-10, n, % [ДИ]	54, 98,2 % [85,4 %; 99,2 %]	41, 95,4 % [83,1 %; 99,3 %]	—	> 0,999
Повышение ИЛ-18, n, % [ДИ]	21, 38,2 % [25,1 %; 56,4 %]	14, 32,6 % [19,1 %; 52,4 %]	—	0,789

Можно считать, что высокий уровень ИЛ-8 и высокая частота повышения ИЛ-6 в сочетании с выраженным снижением ИЛ-10 в первой группе свидетельствует о более высоком риске развития острых сосудистых событий у пациентов молодого и среднего возраста.

3.5 Характеристика маркеров жесткости сосудистой стенки

В 2006 году в Согласительном документе европейских экспертов по артериальной жесткости было сделано заключение о том, что уменьшение признаков поражения артериальной стенки на фоне длительного лечения может в большей степени отражать улучшение прогноза, чем нормализация АД, гликемии или гиперлипидемии после нескольких недель гипотензивной, гипогликемической и холестеринснижающей терапии [160]. Тем самым было показано, что артериальная жесткость является независимым предиктором развития ССО. В 2016 году в Согласительном мнении российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике был предложен альтернативный метод определения СРПВ посредством определения сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (СЛСИ).

Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) – показатель, используемый для неинвазивного скрининга и диагностики заболеваний периферических артерий нижних конечностей. Диагностическим критерием атеросклероза артерий нижних конечностей считали $\text{ЛПИ} < 0,9$ [52; 80].

Индекс аугментации (ИА) – показатель растяжимости сосудистой стенки, который позитивно коррелирует с жесткостью аорты и увеличивается с возрастом и прогрессированием атеросклероза [52]. ИА вычисляется на основании соотношения амплитуд давления прямой и отраженной волн и отражает периферическую артериальную ригидность. Суть измерения состоит в том, что при сокращении сердца первая пульсовая волна отражается от бифуркации аорты и формирует вторичную пульсовую волну, которая регистрируется на кривой систолического АД в виде позднего систолического пика. Сопоставление амплитуд отраженной и первичной волн заключено в ИА и дает информацию как о ригидности аорты, так и о периферическом сопротивлении сосудов [169; 175]. Однако, в отличие от СРПВ, ИА служит только косвенным, суррогатным показателем артериальной жесткости [86].

Значения СЛСИ, определявшегося с использованием сфигмоманометра

VaSera VS-1500N (Япония), в 1-й группе составили 7,25 [6,6; 8,0] ед. справа и 7,4 [6,5; 7,9] ед. – слева, и были достоверно ниже, чем во 2-й группе – 9,2 [7,9; 9,6] ед. справа и слева, $p = 0,001$. Частота повышения СЛСИ была зафиксирована в 1-й группе у 14 (26,9 %), во 2-й группе – у 24 (64,9 %), $p < 0,001$. Полученные результаты свидетельствуют о большей жесткости артериальной стенки в группе пожилых пациентов. Средние показатели ЛПИ составили справа (1,11 [1,04; 1,14] / 1,04 [0,99; 1,15] ед., $p = 0,2$) и слева (1,1 [0,99; 1,12] / 1,09 [0,99; 1,09] ед., $p = 0,128$), без достоверных различий по группам. Частота снижения ЛПИ менее 0,9 (диагностический критерий поражения артерий нижних конечностей) в 1-й группе была зафиксирована у 12 (22,6 %) из 53 обследованных, что было достоверно реже, чем во 2-й – у 17 (47,2 %) из 36 обследованных, ($p = 0,022$). Значения ИА в обеих группах были сопоставимы и составили 0,99 [0,95; 1,12] ед. в 1-й группе и 1,05 [0,89; 1,25] ед. во 2-й группе, ($p = 0,513$) (таблица 12).

Одним из непрямых лабораторных методов определения артериальной жесткости является оценка уровня ММП-9. Доказана взаимосвязь жесткости аорты с уровнем ММП-9 при ИБС [183]. Уровни ММП-9, ММП-2 и активность сывороточной эластазы ассоциируются как с артериальной жесткостью, так и с развитием систолической АГ [183; 239]. Одним из механизмов повышения жесткости артерий на фоне увеличения концентрации ММП-9 является способность последней (как и ММП-2) вызывать деградацию эластина – основного компонента, отвечающего за эластичность сосудистой стенки [183; 239]. Оценка концентрации ММП-9 обнаружила достоверное повышение ее средних значений во 2-й группе (631 [412,5; 837,5], нг/мл) по сравнению с 1-й (440 [323, 25; 669,5] нг/мл), $p = 0,009$.

Также во 2-й группе определялась большая частота повышения ММП-9 (25 (67,6 %), $p = 0,015$), чем в 1-й группе (17 (32,7 %), (таблица 12).

Таблица 12 – Прямые и косвенные показатели жесткости сосудистой стенки

Показатели	1-я группа N = 52	2-я группа N = 37	P
СЛСИ справа, ед., М [ДИ]	7,25 [6,6; 8]	9,2 [7,9; 9,6]	< 0,001*
СЛСИ слева, ед., М [ДИ]	7,4 [6,5; 7,9]	9,2 [7,9; 9,6]	< 0,001*
ЛПИ справа, ед., М [ДИ]	1,11 [1,04; 1,14]	1,04 [0,99; 1,15]	0,2
ЛПИ слева, ед., М [ДИ]	1,1 [0,99; 1,12]	1,09 [0,99; 1,09]	0,128
ИА, ед., М [ДИ]	0,99 [0,95; 1,12]	1,05 [0,89; 1,25]	0,513
Частота повышения СЛСИ, n, % [ДИ]	14, 26,9 % [17,1 %; 40,4 %]	24, 64,9 % [49,3 %; 78,2 %]	< 0,001*
ЛПИ < 0,9, n, % [ДИ]	12, 22,6 % [14 %; 36 %]	17, 47,2 % [32 %; 63 %]	0,022*
ММП-9, нг/мл, М [ДИ]	440 [323,25; 669,5]	631 [412,5; 837,5]	0,009*
Частота повышения ММП-9, n, % [ДИ]	17, 32,7 % [25,3 %; 51,2 %]	25, 67,6 % [50,1 %; 79,3 %]	0,015*
Примечание: * – Статистически значимое различие показателей.			

Таким образом, как прямые, так и косвенные показатели жесткости сосудистой стенки, а также ЛПИ как диагностический показатель атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей были достоверно выше в группе пожилых, несмотря на более низкую частоту повышения значений ОХС, ХС ЛПНП, ТГ, а также сопоставимую по группам степень атеросклеротического поражения БЦА и частоту гемодинамически значимых и незначимых коронарных стенозов. Очевидно, это указывает на более сложный механизм повышения жесткости сосудистой стенки, связанный не только с воздействием атерогенных факторов, но в частности с длительностью АГ и возможно другими моментами.

3.6 Относительная длина теломер у больных ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения в различных возрастных группах

Длина теломер рассматривается как маркер биологического статуса предыдущего деления клеток и повреждения ДНК на фоне воспаления и окислительного стресса. Известно, что более короткие теломеры ассоциируются с атеросклерозом [30], ИБС [113], а также с СД 1-го и 2-го типа, нарушением толерантности к глюкозе и инсулинорезистентностью [118; 173]. Длина теломер может быть интегрирована в текущую модель стратификации риска ССЗ и использована для оценки индивидуального лечения [240].

При оценке относительной длины теломер у больных ССН разных возрастных групп достоверных различий получено не было. Относительная длина теломер составили 0,84 [0,2; 1,9] у. е. в 1-ой группе и 0,3 [0,09; 1,2] у. е. во 2-ой группе ($p = 0,058$). При этом укорочение относительной длины теломер было зафиксировано у 35 (59,3 % [47,2 %; 71,4 %]) больных молодого и среднего возраста и у 29 (61,7 % [47,1 %; 74,3 %]) больных в группе пожилых, также без достоверных различий ($p = 0,844$). Далее пациенты каждой группы были разделены на 2 подгруппы в зависимости от показателей относительной длины теломер и проведено сравнение в подгруппах по имеющимся клиническим, лабораторным и инструментальным показателям. Среди пациентов молодого и среднего возраста в 1-ю подгруппу вошли 35 человек, с укороченной относительной длиной теломер (0,53 [0,1; 0,84] у. е.), во 2-ю – 24 человека с неизменной относительной длиной теломер (2,51 [1,95; 4,3] у. е.), $p < 0,001$. У больных с укороченной относительной длиной теломер был выше показатель ИММЛЖ, составивший 121,51 [107,17; 143,34] г/м², при 97,6 [82,38; 113,95] г/м² в подгруппе с неукороченными теломерами, $p = 0,021$. По остальным показателям подгруппы не отличались (таблица 13).

Таблица 13 – Характеристика больных молодого и среднего возраста в зависимости от относительной длины теломер

Показатели	Подгруппа 1 (укороченная относительная длина теломер) N = 35	Подгруппа 2 (неукороченная относительная длина теломер) N = 24	P
Относительная длина теломер, у. е., М [ДИ]	0,53 [0,1; 0,84]	2,51 [1,95; 4,3]	< 0,001*
Возраст, лет, М [ДИ]	52 [48; 54,5]	51 [45,75; 56]	0,722
Возраст манифестации ИБС, лет, М [ДИ]	49,75 [45,6; 52,25]	49,9 [42,9; 51,4]	0,728
Длительность ИБС, месяц, М [ДИ]	24 [6; 48]	17 [6; 48]	0,894
Возраст начала АГ, лет, М [ДИ]	44 [38; 48]	42,5 [31,5; 50,75]	0,959
Длительность АГ, лет, М [ДИ]	5 [3,5; 12,5]	5 [2; 13]	0,394
ИМТ, кг/м ² , М [ДИ]	31,6 [28,58; 33,64]	32,66 [30,66; 36,48]	0,067
Отягощенная наследственность по ССЗ, М [ДИ]	25, 71,4 % [55,1 %; 84,2 %]	16, 66,6 % [47,4 %; 82,1 %]	0,777
Курение, М [ДИ]	20, 57,1 % [41,5 %; 72,2 %]	17, 70,8 % [51,1 %; 85,4 %]	0,412
Офисное САД, мм рт. ст., М [ДИ]	137 [128,5; 152]	148 [130; 158,75]	0,111
Офисное ДАД, мм рт. ст., М [ДИ]	85 [71,5; 93]	92 [80; 95,25]	0,064
ЧСС в покое, уд/мин., М [ДИ]	72 [61,5; 76]	71,5 [61,5; 76,25]	0,926
ОХС, моль/л, М [ДИ]	4,86 [3,76; 6,04]	5,12 [4,23; 5,95]	0,441

Продолжение таблицы 13

Показатели	Подгруппа 1 (укороченная относительная длина теломер) N = 35	Подгруппа 2 (неукороченная относительная длина теломер) N = 24	P
ХС ЛПВП, ммоль/л, М [ДИ]	1,3 [1,08; 1,59]	1,25 [1,14; 1,48]	0,994
ТГ, ммоль/л, М [ДИ]	1,75 [1,31; 2,3]	1,86 [1,38; 2,73]	0,584
Глюкоза, ммоль/л, М [ДИ]	5,34 [5,04; 6,19]	5,56 [5,2; 5,78]	0,527
Мочевая к-та, ммоль/л, М [ДИ]	485 [405; 567]	458 [399; 510,5]	0,286
ИММЛЖ, г/м ² , М [ДИ]	121,51 [107,17; 143,34]	97,6 [82,38; 113,95]	0,021*
Гемодинамически значимый коронарный стеноз, n, % [ДИ]	23, 65,7 % [49,1 %; 79,3 %]	17, 70,8 % [51,2 %; 85,5 %]	0,78
Гемодинамически незначимый коронарный стеноз, n, % [ДИ]	10, 28,6 % [21,2 %; 51,1 %]	5, 20,8 % [15,4 %; 49,6 %]	0,78
Интактные коронарные артерии, n, % [ДИ]	3, 8,6 % [3,4 %; 22,2 %]	1, 4,2 % [1,1 %; 20,4 %]	0,639
Однососудистое поражение КА, n, % [ДИ]	7, 20,0 % [10,2 %; 36,2 %]	8, 33,3 % [18,1 %; 53,4 %]	0,362
Двусосудистое поражение КА, n, % [ДИ]	14, 40,0 % [26,1 %; 56,4 %]	4, 16,7 % [7,2 %; 36,1 %]	0,084
Многососудистое поражение КА, n, % [ДИ]	11, 31,4 % [16,2 %; 45,3 %]	11, 45,8 % [28,2 %; 65,1 %]	0,268
ТКИМ ОСА, мм, М [ДИ]	1,25 [1,1; 1,33]	1,2 [1,2; 1,3]	0,842
Стеноз БЦА ≤ 30 %, n, % [ДИ]	23, 65,7 % [48,1 %; 80,2 %]	18, 75,0 % [54,3 %; 87,1 %]	0,567
Стеноз БЦА 30 %–50 %, n, % [ДИ]	8, 22,9 % [11,2 %; 39,1 %]	3, 12,5 % [5,2 %; 32,4 %]	0,494

Продолжение таблицы 13

Показатели	Подгруппа 1 (укороченная относительная длина теломер) N = 35	Подгруппа 2 (неукороченная относительная длина теломер) N = 24	P
Стеноз БЦА > 50 %, n, % [ДИ]	4, 11,4 % [5,4 %; 28,1 %]	1, 4,2 % [1,3 %; 22,5 %]	0,638
Частота МФА, n, % [ДИ]	32, 91,4 % [69,1 %; 93,3 %]	23, 95,8 % [68,3 %; 95,2 %]	> 0,999
СЛСИ справа, ед., М [ДИ]	7,3 [6,9; 8]	6,9 [6,2; 7,9]	0,245
СЛСИ слева, ед., М [ДИ]	7,4 [7,1; 7,9]	7,1 [6,3; 7,9]	0,21
ЛПИИ справа, ед., М [ДИ]	1,11 [1,04; 1,13]	1,11 [1,04; 1,17]	0,901
ЛПИИ слева, ед., М [ДИ]	1,1 [1,03; 1,14]	1,1 [0,9; 1,11]	0,211
ИА, ед., М [ДИ]	0,99 [0,85; 1,12]	0,99 [0,96; 1,12]	0,481
ММП-9, М [ДИ]	480 [309; 670]	370 [325,5; 574]	0,639
СРБ, Мг/л, М [ДИ]	0 [0; 0,1]	0 [0; 0,02]	0,854
ИЛ-1 β , пг/мл, М [ДИ]	1 [1; 1]	1 [1; 1]	0,343
ИЛ-1R, пг/мл, М [ДИ]	659,9 [454,12; 870,12]	618,4 [467,4; 791,8]	0,645
ИЛ-6, пг/мл, М [ДИ]	8,1 [5,9; 15,1]	7,45 [5,97; 9,8]	0,81
ИЛ-8, пг/мл, М [ДИ]	8,8 [5,88; 13,6]	8 [7,3; 14,3]	> 0,999
ИЛ-10, пг/мл, М [ДИ]	1 [1;1]	1 [1;1]	> 0,999

Окончание таблицы 13

Показатели	Подгруппа 1 (укороченная относительная длина теломер) N = 35	Подгруппа 2 (неукороченная относительная длина теломер) N = 24	P
ИЛ-18, пг/мл, М [ДИ]	137 [103,38; 179,93]	186 [104; 201,6]	0,268
Прием И-АПФ/БРА, n, % [ДИ]	24, 68,6 % [52,1 %; 81,3 %]	18, 75,0 % [55,3 %; 88,1 %]	0,771
Прием БАБ, n, % [ДИ]	21, 60,0 % [44,1 %; 74,3 %]	19, 79,2 % [60,2 %; 91,4 %]	0,161
Прием антиагрегантов, n, % [ДИ]	24, 68,6 % [52,3 %; 81,4 %]	21, 87,5 % [69,1 %; 96,2 %]	0,125
Прием статинов, n, % [ДИ]	18, 51,4 % [36,1 %; 67,3 %]	13, 54,2 % [35,6 %; 72,2 %]	> 0,999
Примечание: * – Статистически значимое различие показателей.			

Больные 2-й группы также были разделены на 2 подгруппы в зависимости от относительной длины теломер. 1-ю подгруппу составили 29 человек с укороченной относительной длиной (0,15 [0,05; 0,34] у. е.), 2-ю – 18 человек с неизменной относительной длиной теломер (1,75 [1,43; 2,35] у. е.), $p < 0,001$. В 1-й подгруппе был выше показатель ИМТ, который составил – 30,19 [28,5; 35,15] кг/м², при 28,61 [27,13; 30,71] кг/м² – во 2-й группе, $p = 0,043$. Также у лиц пожилого возраста с укороченными теломерами достоверно чаще встречался гемодинамически значимый коронарный атеросклероз и достоверно реже – гемодинамически незначимый. В остальном подгруппы не различались, (таблица 14).

Таблица 14 – Сравнительная характеристика показателей у пациентов пожилого возраста в зависимости от относительной длины теломер

Показатели	Подгруппа 1 N = 29	Подгруппа 2 N = 18	P
Относительная длина теломер, у. е., М [ДИ]	0,15 [0,05; 0,34]	1,57 [1,18; 2,12]	p < 0,001
Возраст, лет, М [ДИ]	64 [62; 67]	64,5 [62; 67]	0,758
Возраст манифестации ИБС, лет, М [ДИ]	59,5 [52,75; 62,28]	61 [58; 63]	0,094
Длительность ИБС, месяц, М [ДИ]	84 [9; 126]	24 [12; 72]	0,446
Возраст начала АГ, лет, М [ДИ]	53,5 [48,5; 57]	56 [46; 60]	0,752
Длительность АГ, лет, М [ДИ]	10 [5; 16]	8 [5; 19]	0,912
ИМТ, кг/м ² , М [ДИ]	30,19 [28,5; 35,15]	28,61 [27,13; 30,71]	0,043*
Отягощенная наследственность по ССЗ, М [ДИ]	19, 65,5 % [47,3 %; 80,1 %]	9, 50,0 % [29,1 %; 71,2 %]	0,365
Курение, М [ДИ]	11, 37,9 % [23,1 %; 56,5 %]	7, 38,9 % [20,3 %; 61,1 %]	> 0,999
Офисное САД, мм рт. ст., М [ДИ]	152 [138; 160]	141 [130; 154,25]	0,134
Офисное ДАД, мм рт. ст., М [ДИ]	85 [81; 94]	84 [73; 90]	0,254
ЧСС в покое, уд/мин., М [ДИ]	70 [60; 84]	73 [67,25; 81,5]	0,835
ОХС, ммоль/л, М [ДИ]	4,51 [4,08; 5,3]	4,29 [3,83; 5,3]	0,759
ХС ЛПНП, ммоль/л, М [ДИ]	2,81 [2,41; 3,33]	2,91 [2,56; 3,43]	0,511
ХС ЛПВП, ммоль/л, М [ДИ]	1,42 [1,21; 1,79]	1,44 [1,19; 1,73]	0,573

Продолжение таблицы 14

Показатели	Подгруппа 1 N = 29	Подгруппа 2 N = 18	P
ТГ, ммоль/л, М [ДИ]	1,37 [0,94; 1,76]	1,29 [0,98; 1,64]	0,887
Глюкоза, ммоль/л, М [ДИ]	5,7 [5,37; 6,4]	5,66 [5,21; 6,18]	0,569
Мочевая к-та, ммоль/л, М [ДИ]	401,5 [370,5; 464,75]	417 [404,5; 485,75]	0,323
ИММЛЖ, г/м ² , М [ДИ]	123,1 [114; 141,81]	125,33 [120,6; 138,98]	0,572
Гемодинамически значимый коронарный стеноз, n, % [ДИ]	19, 65,5 % [47,2 %; 80,1 %]	6, 33,3 % [16,4 %; 56,2 %]	0,04*
Гемодинамически незначимый коронарный стеноз, n, % [ДИ]	9, 31,1 % [20,1 %; 53,5 %]	12, 66,7 % [44,2 %; 84,1 %]	0,04*
Интактные коронарные артерии, n, % [ДИ]	1, 3,5 % [2,1 %; 22,2 %]	0	0,208
Однососудистое поражение КА, n, % [ДИ]	2, 7,1 % [2 %; 22 %]	0	0,517
Двусосудистое поражение КА, n, % [ДИ]	7, 24,1 % [12,1 %; 42,4 %]	8, 44,4 % [25,4 %; 66,1 %]	0,202
Многососудистое поражение КА, n, % [ДИ]	19, 65,5 % [47,4 %; 80,4 %]	10, 55,6 % [34,2 %; 75,1 %]	0,548
ТКИМ ОСА, мм, М [ДИ]	1,3 [1,1; 1,4]	1,15 [1,1; 1,22]	0,166
Стеноз БЦА ≤ 30 %, n, % [ДИ]	15, 51,7 % [28,2 %; 62,1 %]	12, 66,7 % [44,3 %; 86,2 %]	0,212
Стеноз БЦА 30 %–50 %, n, % [ДИ]	11, 37,9 % [23,1 %; 56,3 %]	4, 22,2 % [10,3 %; 49,1 %]	0,514
Стеноз БЦА > 50 %, n, % [ДИ]	4, 13,8 % [5 %; 31 %]	0	0,281
Частота МФА, n, % [ДИ]	28, 96,6 % [74,5 %; 96,7 %]	17, 94,5 % [64,2 %; 97,1 %]	> 0,999

Продолжение таблицы 14

Показатели	Подгруппа 1 N = 29	Подгруппа 2 N = 18	P
СЛСИ справа, ед., М [ДИ]	9,2 [7,7; 9,2]	9,4 [9; 9,6]	0,193
СЛСИ слева, ед., М [ДИ]	9,2 [7,7; 9,2]	9,4 [9; 9,6]	0,193
ЛПИИ справа, ед., М [ДИ]	1,05 [1; 1,17]	1,03 [0,99; 1,04]	0,128
ЛПИИ слева, ед., М [ДИ]	1,09 [0,99; 1,09]	1,06 [1; 1,1]	0,821
ИА, ед., М [ДИ]	0,96 [0,89; 1,17]	1,05 [0,93; 1,25]	0,691
ММП-9, М [ДИ]	591 [364; 738,5]	714 [612,5; 882,5]	0,09
СРБ, Мг/л, М [ДИ]	0 [0; 1,9]	0,3 [0; 2,8]	0,248
ИЛ-1 β , пг/мл, М [ДИ]	1 [1; 1]	1 [1; 1]	0,343
ИЛ-1R, пг/мл, М [ДИ]	536,4 [315,5; 884,7]	496,4 [322,4; 688,4]	0,777
ИЛ-6, пг/мл, М [ДИ]	6,45 [3,3; 8,8]	6,3 [2,98; 10,6]	0,829
ИЛ-8, пг/мл, М [ДИ]	5,7 [4,5; 8,1]	7,1 [3,6; 10,4]	0,637
ИЛ-10, пг/мл, М [ДИ]	1 [1;1]	1 [1;1]	> 0,999
ИЛ-18, пг/мл, М [ДИ]	122,5 [104,8; 142,2]	135,3 [102,85; 177,42]	0,615
Прием И-АПФ/БРА, n, % [ДИ]	20, 68,9 % [51,2 %; 83,1 %]	14, 77,8 % [55,3 %; 91,2 %]	0,739
Прием БАБ, n, % [ДИ]	12, 41,4 % [26,3 %; 59,1 %]	8, 44,4 % [25,3 %; 66,1 %]	> 0,999

Окончание таблицы 14

Показатели	Подгруппа 1 N = 29	Подгруппа 2 N = 18	P
Прием антиагрегантов, n, % [ДИ]	21, 72,4 % [54,3 %; 85,3 %]	16, 88,9 % [67,3 %; 97,1 %]	0,277
Прием статинов, n, % [ДИ]	14, 48,3 % [31,1 %; 66,4 %]	8, 44,4 % [25,2 %; 66,5 %]	> 0,999
Примечание: * – Статистически значимое различие показателей.			

При проведении корреляционного анализа в 1-й группе были выявлены достоверные обратные (отрицательные) корреляционные связи относительной длины теломер с увеличением ИММЛЖ ($r = -0,345$, $p = 0,034$) (рисунок 2), повышением уровня креатинина ($r = -0,335$, $p = 0,014$) (рисунок 3) и увеличением показателя ЛПИ ($r = -0,308$, $p = 0,033$) (рисунок 4). Во 2-й группе относительная длина теломер также уменьшалась при увеличении окружности талии ($r = -0,334$, $p = 0,033$) (рисунок 5), увеличении ИМТ ($r = -0,324$, $p = 0,039$) (рисунок 6) и повышением цифр офисного САД ($r = -0,355$, $p = 0,023$) (рисунок 7) и ДАД ($r = -0,324$, $p = 0,039$) (рисунок 8). Кроме того, с уменьшением относительной длины теломер отрицательно коррелировала длительность АГ ($r = -0,389$, $p = 0,012$) (рисунок 9), что подтверждалось большей относительной длиной теломер у пациентов с менее продолжительным гипертоническим анамнезом ($r = 0,353$, $p = 0,026$) (рисунок 10).

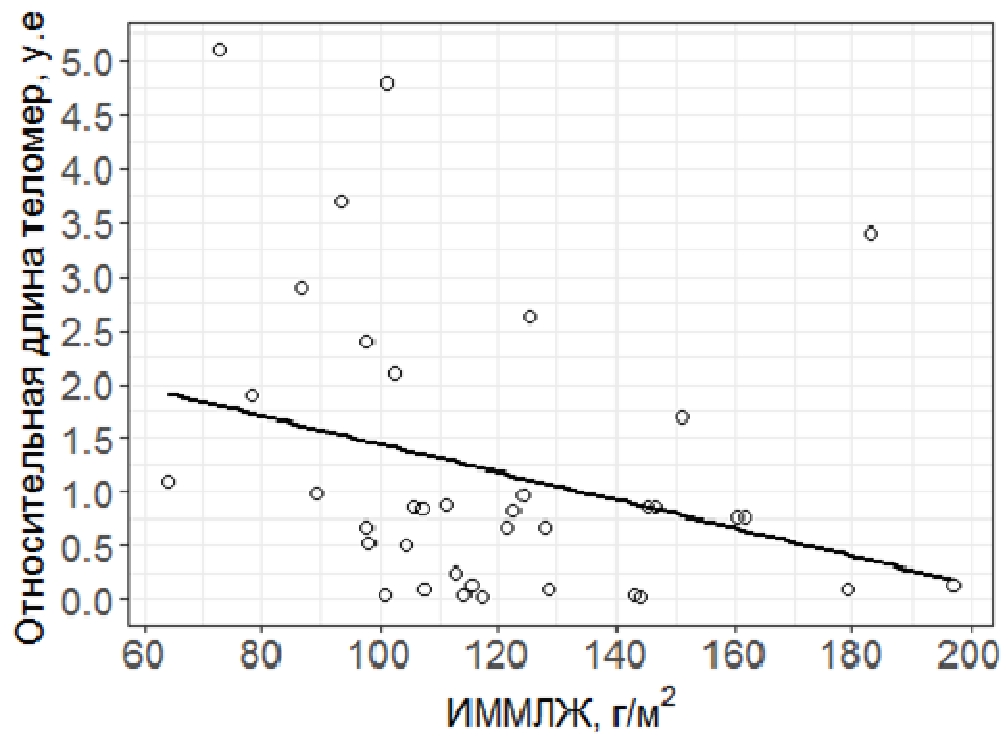


Рисунок 2 – Корреляционные связи относительной длины теломер и ИММЛЖ в группе молодого и среднего возраста

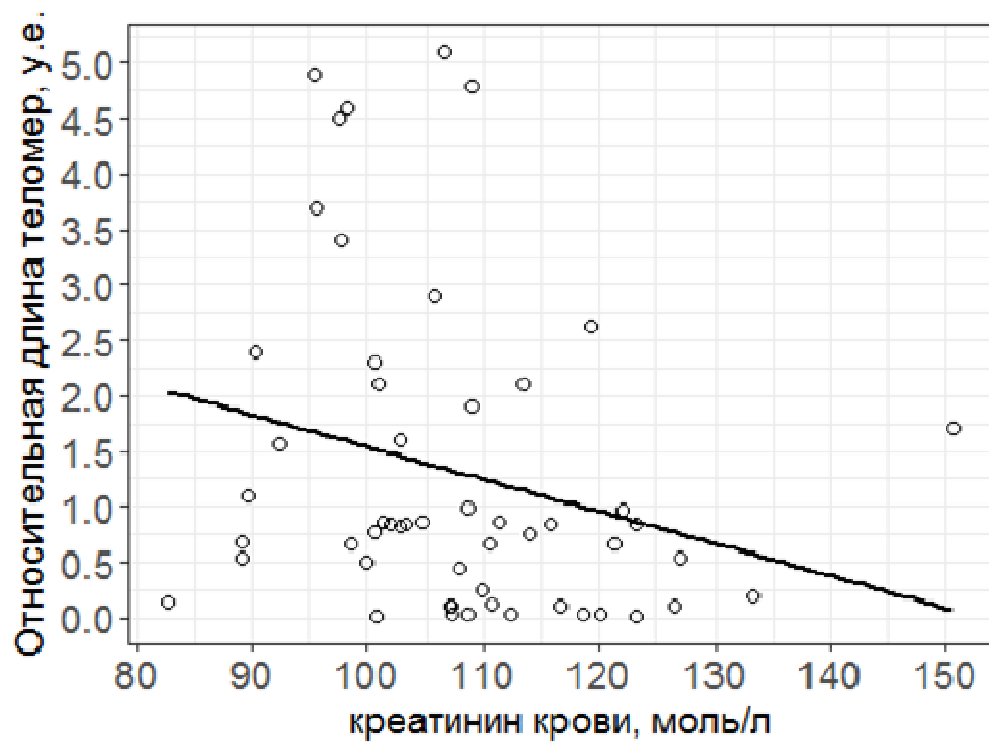


Рисунок 3 – Корреляционные связи относительной длины теломер и креатинина крови в группе молодого и среднего возраста

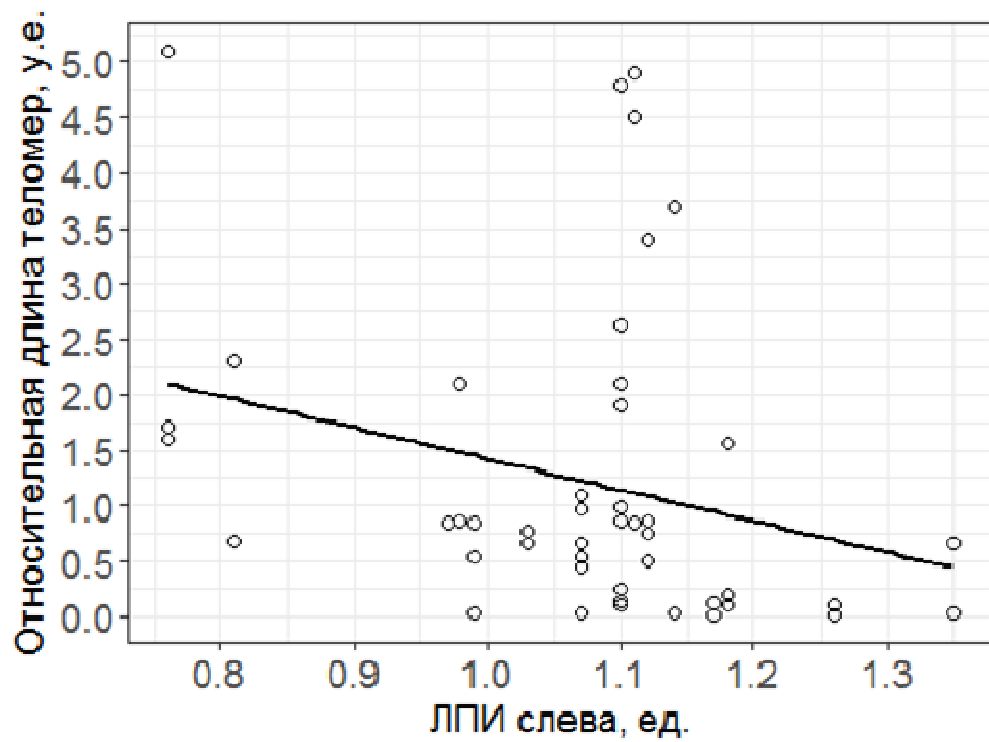


Рисунок 4 – Корреляционные связи относительной длины теломер и ЛПИ в группе молодого и среднего возраста

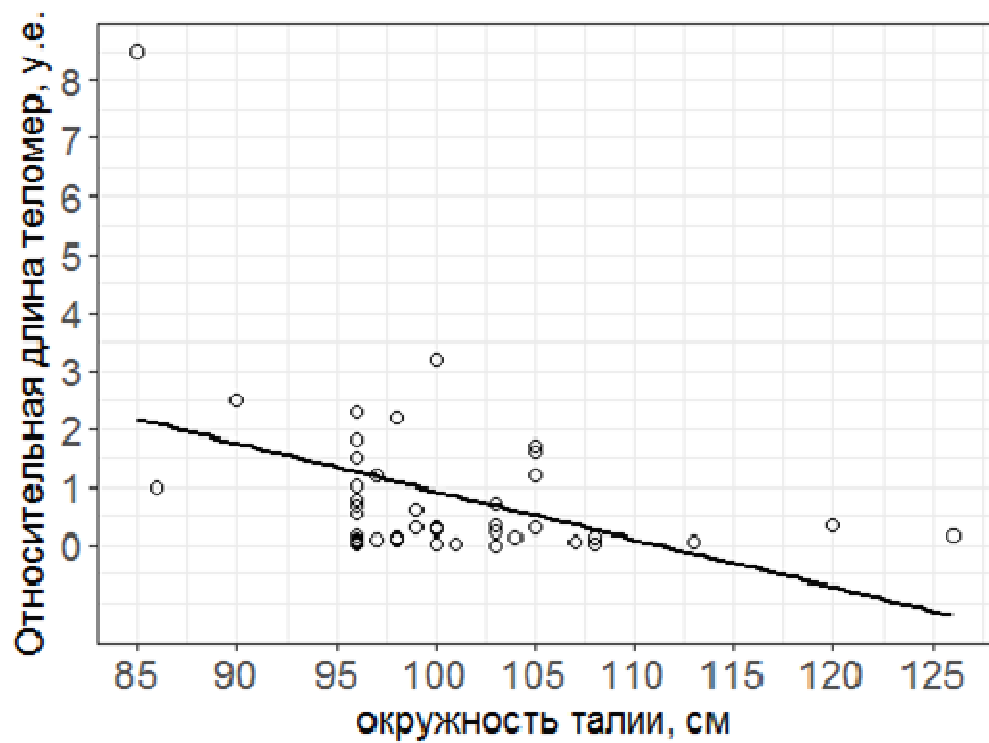


Рисунок 5 – Корреляционные связи относительной длины теломер и объема талии в группе лиц пожилого возраста

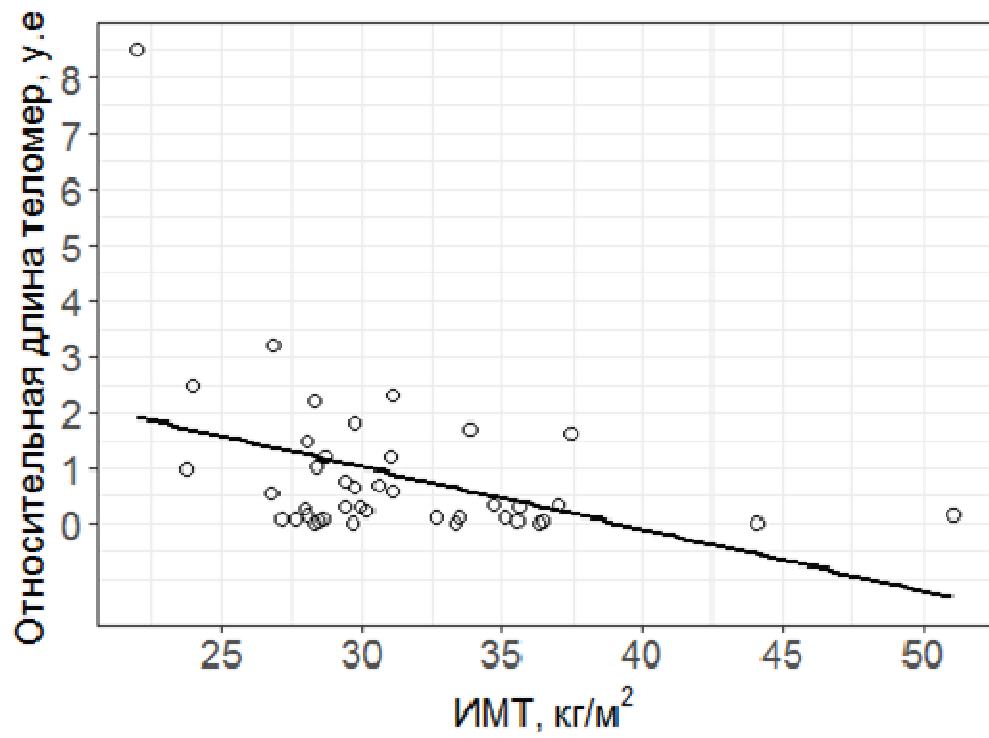


Рисунок 6 – Корреляционные связи относительной длины теломер и ИМТ в группе лиц пожилого возраста

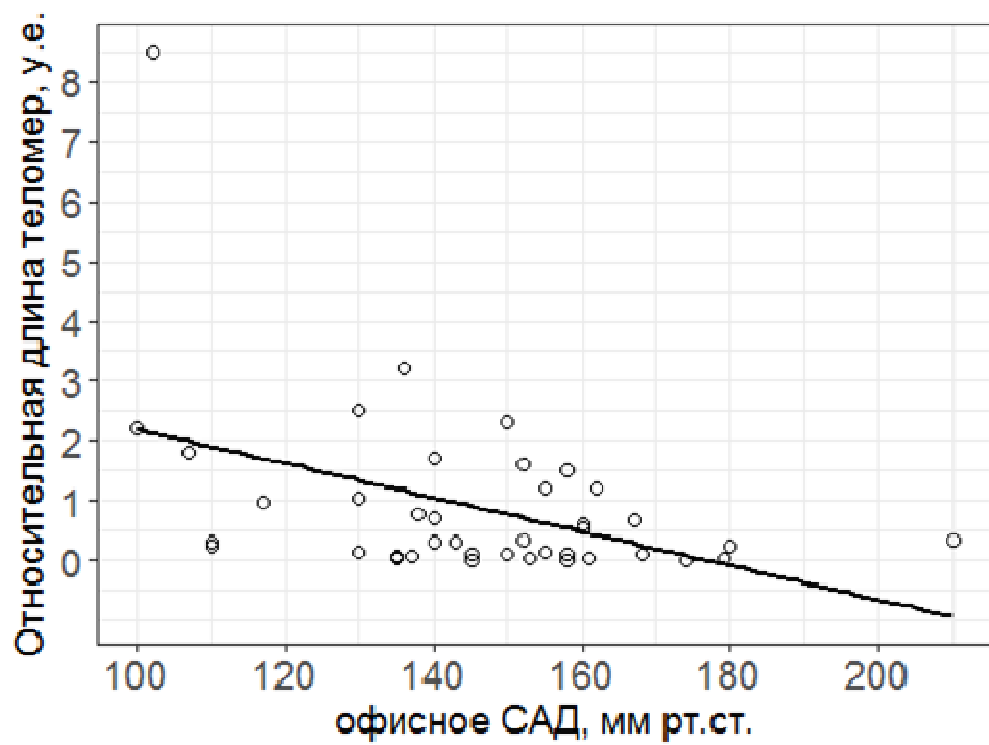


Рисунок 7 – Корреляционные связи относительной длины теломер и цифр офисного САД в группе лиц пожилого возраста

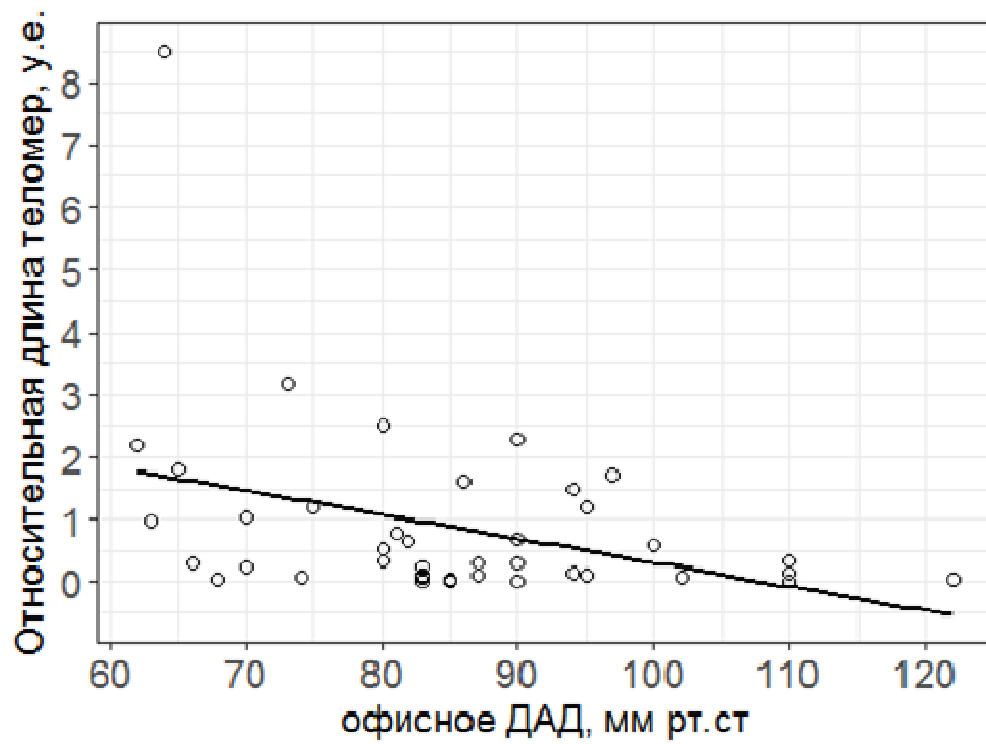


Рисунок 8 – Корреляционные связи относительной длины теломер и цифр офисного ДАД в группе лиц пожилого возраста

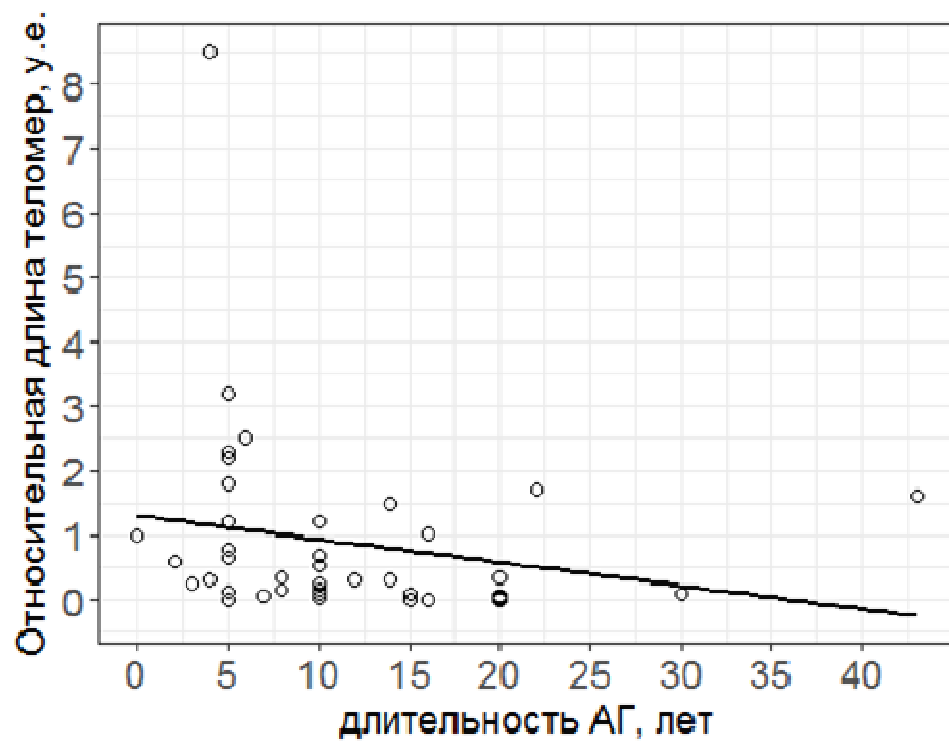


Рисунок 9 – Корреляционные связи относительной длины теломер и длительности АГ в группе лиц пожилого возраста

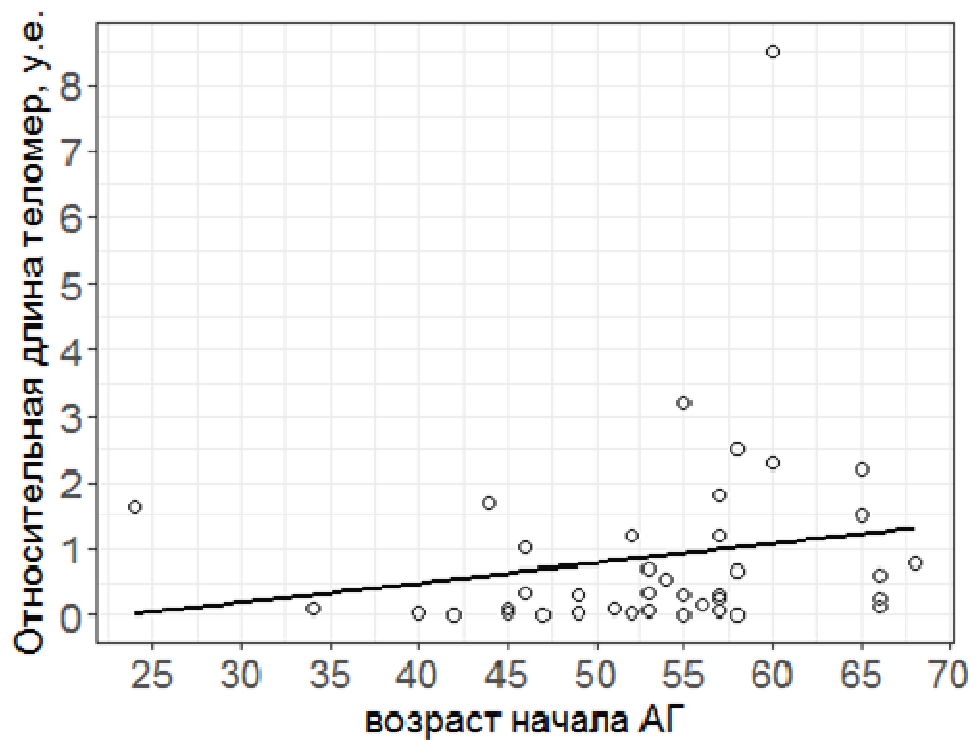


Рисунок 10 – Корреляционные связи между относительной длиной теломер и возрастом начала АГ в группе лиц пожилого возраста

Для выявления факторов, влияющих на длину теломер, как маркера раннего старения [146; 194], а, следовательно, и СРСС, проводился регрессионный анализ. Путем построения моделей однофакторных и многофакторных регрессий выявлялись значимые предикторы размера теломер.

Из однофакторных моделей для всех возможных предикторов отбирались модели с достигнутым уровнем значимости $p < 0,2$. Для устранения негативного влияния коллинеарности (связанности) предикторов, связь между предикторами рассчитывалась с помощью коэффициентов корреляции Спирмана. Считалось, что коэффициенты корреляции Спирмана по модулю большие 0,35 указывают на наличие связи между предикторами. Из групп связанных предикторов в модели многофакторных линейных регрессий выбирался предиктор с самым малым достигнутым уровнем значимости в однофакторной модели логистической регрессии для одного предиктора. Оптимальные модели линейных регрессий строились методами прямого и обратного шага минимизацией информационного

критерия Акаике (AIC).

В 1-й группе однофакторные модели выявили отдельные статистические значимые предикторы, влияющие на относительную длину теломер (таблица 15).

Таблица 15 – Модели линейной регрессии относительной длины теломер в группе МОЛОДЫХ

Факторы	Коэффициент [95% ДИ]	Р	Коэффициент [95% ДИ]	Р
	Однофакторные модели		Оптимальная многофакторная модель	
Пересечение	—	—	–0,74 [–4,98; 3,50]	0,722
Офисное САД	0,02 [0,01; 0,04]	0,014*	—	—
Повышение САД	0,88 [0,11; 1,65]	0,026*	—	—
Прием БАБ	0,88 [0,056; 1,70]	0,037*	—	—
ИЛ-1R	–0,002 [–0,003; 0]	0,045*	—	—
Повышение ИЛ-1R	–1,35 [–2,67; –0,03]	0,045*	—	—
ОХС	0,27 [0,00; 0,53]	0,049*	—	—
Многососудистое поражение КА	0,77 [–0,05; 1,59]	0,066	—	—
ИММЛЖ	–0,01 [–0,03; 0,00]	0,069	–0,02 [–0,03; 0,00]	0,019*
Креатинин	–0,03 [–0,061; 0,003]	0,071	—	—
ЛПИИ слева	–2,81 [–5,874; 0,25]	0,071	—	—
ХС ЛПНП	0,34 [–0,035; 0,72]	0,075	—	—
Офисное ДАД	0,03 [–0,003; 0,05]	0,075	—	—
ТГ	0,35 [–0,053; 0,75]	0,087	—	—
ИМТ	0,08 [–0,012; 0,16]	0,091	0,08 [–0,023; 0,184]	0,122
Прием антиагрегантов	0,77 [–0,14; 1,68]	0,094	—	—
Снижение ХС ЛПВП ≤ 1 ммоль/л	–0,86 [–1,92; 0,19]	0,106	–0,68 [–1,65; 0,29]	0,163
ИА	1,35 [–0,31; 3,01]	0,108	—	—
Повышение ИЛ-6	1,09 [–0,26; 2,44]	0,11	—	—
Наличие аневризмы ЛЖ	1,17 [–0,32; 2,65]	0,121	—	—

Продолжение таблицы 15

Факторы	Коэффициент [95% ДИ]	Р	Коэффициент [95% ДИ]	Р
	Однофакторные модели		Оптимальная многофакторная модель	
Окружность талии	0,04 [–0,01; 0,09]	0,123	—	—
Повышение ДАД	0,58 [–0,21; 1,38]	0,146	—	—
Глюкоза	0,27 [–0,11; 0,66]	0,16	0,27 [–0,07; 0,61]	0,120
Двухсосудистое поражение КА	–0,60 [–1,46; 0,26]	0,168	—	—
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	1,42 [–0,65; 3,48]	0,176	—	—
Возраст	0,05 [–0,03; 0,12]	0,202	—	—
Примечания: 1. *’ – Обозначены статистически значимые предикторы с уровнем $p < 0,05$; 2. Остатки оптимальной многофакторной модели распределены нормально согласно критерию Шапиро – Уилка ($W = 0,946$, p -значение 0,119); 3. Среднее значение остатков оптимальной многофакторной модели $< 10^{-17}$, стандартная ошибка = 1,131 на 26 степенях свободы; 4. Коэффициент детерминации оптимальной многофакторной модели $R^2 = 0,401$; 5. F-статистика проверки равенства всех коэффициентов оптимальной многофакторной модели нулю равна 4,355 на 4 и 26 степенях свободы, что соответствует p -значению 0,008.				

Важно учитывать и тот факт, что именно комбинация факторов риска может приводить к укорочению теломер, а не каждый отдельный фактор риска по отдельности [215].

На основании результатов, полученных при проведении однофакторного линейного регрессионного анализа, была построена многофакторная оптимальная регрессионная модель, в которую вошли показатели ИММЛЖ, ИМТ, ХС ЛПВП ≤ 1 ммоль/л и уровень глюкозы. Был выявлен один значимый фактор, влияющий на относительную длину теломер – ИММЛЖ. Увеличение ИММЛЖ на 1 г/м^2 ассоциировалась с уменьшением относительной длины теломер на $-0,01 [-0,03; 0,00]$ ед. ($p = 0,019$) при неизменных значениях других предикторов

модели: ИМТ, уровнем ХС ЛПВП ≤ 1 ммоль/л и глюкозы, (таблица 15). Последние показатели являются значимыми в общей многофакторной модели, хотя статистической достоверности получено не было. Вероятно, необходим больший размер выборки.

В то же время, многофакторная модель объясняет только 40 % индивидуальной изменчивости размера теломер (значение коэффициента детерминации $R^2 = 0,401$), что может указывать на необходимость поиска других факторов, влияющих на размер теломер в группе пациентов молодого и среднего возраста, не рассмотренных в данном исследовании. Полученная нормальность распределения остатков модели является необходимым условием для теоретического обоснования правильности примененных расчетов. На основании полученных данных оптимальной многофакторной модели регрессии была предложена формула для расчета относительной длины теломер у больных ИБС молодого и среднего возраста. Малое среднее значение случайных остатков модели $< 10^{-17}$ свидетельствует об отсутствии сдвигов в предсказательной формуле для расчета относительной длины теломер, которая представляется в следующем виде:

$$\begin{aligned} \text{относительная длина теломер у больных ИБС молодого и среднего} \\ \text{возраста} = -0,02 \times \text{ИММЛЖ г/м}^2 + 0,08 \times \text{ИМТ кг/м}^2 - 0,68 \times \text{ХС ЛПВП менее} \\ 1 \text{ ммоль/л} + 0,27 \times \text{Глюкоза ммоль/л} - 0,74 + \text{случайные остатки.} \end{aligned}$$

P – значение = 0,008 F статистики подтверждает гипотезу, что в модели не все коэффициенты одновременно равны нулю.

Случайные остатки – разница между предсказанным значением и реальным, они называются случайными, т. к. это не фиксированная величина и в каждом конкретном измерении может быть разной. В среднем случайные остатки на результат не влияют.

Во 2-й группе однофакторные модели также выявили отдельные статистически значимые предикторы, влияющие на относительную длину

теломер (таблица 16).

Таблица 16 – Модели линейной регрессии относительной длины теломер в группе пожилых

Предиктор	Коэффициент [95% ДИ]	Р	Коэффициент [95% ДИ]	Р
	Однофакторные модели		Оптимальная многофакторная модель	
Пересечение	—	—	14,12 [5,71; 22,53]	0,046*
КСР ЛЖ	1,26 [0,43; 2,09]	0,004*	1,26 [–0,25; 2,78]	0,618
Офисное САД	–0,03 [–0,047; –0,01]	0,004*	–0,03 [–0,06; 0,01]	0,013*
Объем талии	–0,08 [–0,14; –0,03]	0,005*	—	—
Мочевина	0,32 [0,10; 0,55]	0,006*	—	—
ИМТ	–0,11 [–0,19; –0,03]	0,009*	—	—
Инсульт	2,24 [0,60; 3,89]	0,009*	—	—
Дебют ИБС в молодом возрасте	2,22 [0,57; 3,87]	0,01*	—	—
КДР ЛЖ	1,29 [0,27; 2,31]	0,015*	—	—
Офисное ДАД	–0,04 [–0,07; –0,01]	0,018*	—	—
ФВ	–0,07 [–0,13; –0,01]	0,021*	—	—
ИЛ-1	0,28 [0,03; 0,53]	0,028*	—	—
Повышение ИЛ-1	1,70 [0,20; 3,20]	0,028*	—	—
Повышение САД	–1,03 [–1,96; –0,10]	0,03*	—	—
Наследственность	–0,88 [–1,79; 0,03]	0,057	0,44 [–0,77; 1,65]	0,495
УО	–0,04 [–0,08; 0,01]	0,095	–0,08 [–0,11; –0,04]	0,016*
ФП	0,88 [–0,17; 1,94]	0,098	—	—
Глаукома	2,38 [–0,56; 5,31]	0,11	—	—
Частота АКШ	1,07 [–0,32; 2,46]	0,127	—	—
Курение	0,71 [–0,22; 1,64]	0,131	—	—
Частота ожирения	–0,67 [–1,58; 0,25]	0,147	—	—
Креатинин, моль/л	0,02 [–0,01; 0,047]	0,178	–0,09 [–0,15; –0,02]	0,027*
ФУ	0,05 [–0,02; 0,12]	0,181	—	—

Продолжение таблицы 16

Предиктор	Коэффициент [95% ДИ]	Р	Коэффициент [95% ДИ]	Р
	Однофакторные модели		Оптимальная многофакторная модель	
Мочевая кислота	0,00 [–0,00; 0,01]	0,183	—	—
Длительность АГ	–0,04 [–0,09; 0,02]	0,194	—	—
Примечания: 1. *’ – Обозначены статистически значимые предикторы с уровнем $p < 0,05$; 2. В оптимальной многофакторной модели остатки модели распределены нормально согласно критерию Шапиро – Уилка ($W = 0,976$, p -значение 0,963); 3. Среднее значение остатков $< 10^{-16}$, стандартная ошибка = 0,471 на 6 степенях свободы; 4. Коэффициент детерминации $R^2 = 0,846$; 5. F-статистика проверки равенства всех коэффициентов модели нулю равна 6,612 на 5 и 6 степенях свободы, что соответствует p -значению 0,02.				

На основании результатов, полученных при проведении однофакторного линейного регрессионного анализа, была построена многофакторная оптимальная регрессионная модель, в которую вошли показатели КСР ЛЖ, офисное САД, наследственность, УО и креатинин. Из них выявлены значимые предикторы относительной длины теломер:

- увеличение офисного САД на 1 мм рт. ст. ассоциируется с уменьшением размера теломер на $-0,03$ [$-0,06$; $0,01$] ед. ($p = 0,013$) при неизменных значениях других предикторов модели;
- увеличение УО на 1 мл ассоциируется с уменьшением размера теломер на $-0,04$ [$-0,08$; $0,01$] ед. ($p = 0,016$) при неизменных значениях других предикторов модели;
- увеличение креатинина на 1 моль/л ассоциируется с уменьшением размера теломер на $-0,02$ [$-0,01$; $0,047$] ед. ($p = 0,027$) при неизменных значениях других предикторов модели.

Многофакторная модель объясняет 85 % индивидуальной изменчивости размера теломер (значение коэффициента детерминации $R^2 = 0,846$), что может

указывать на полноту модели и предикторов относительной длины теломер, рассмотренных в данном исследовании. Полученная нормальность распределения остатков модели является необходимым условием для теоретического обоснования правильности примененных расчетов. Малое среднее значение случайных остатков модели $< 10^{-16}$ свидетельствует об отсутствии сдвигов в предсказательной формуле для расчета относительной длины теломер, которая представлена в следующем виде:

$$\begin{aligned} \text{относительная длина теломер у больных ИБС пожилого возраста} = & 1,26 \times \\ & \times \text{КСР ЛЖ см} - 0,03 \times \text{офисное САД мм рт.ст.} + 0,44 \times \text{наследственность} - \\ & - 0,08 \times \text{УО мл} - 0,09 \times \text{креатинин моль/л} + 14,12 + \text{случайные остатки.} \end{aligned}$$

Р-значение = 0,008 F статистики подтверждает гипотезу, что в модели не все коэффициенты одновременно равны нулю.

Таким образом, несмотря на сопоставимую относительную длину теломер в обеих группах, видно, что показатели, коррелирующие с ней, в разных возрастных группах отличаются. Если в 1-й группе относительная длина теломер отрицательно коррелировала с ИММЛЖ, уровнем креатинина и значением ЛПИ, то во 2-й группе были выявлены обратные корреляционные связи с цифрами АД, возрастом появления АГ и длительность АГ, а также показатели ИМТ и окружностью талии. При проведении регрессионного анализа в 1-й группе был выявлен один значимый предиктор укорочения теломер – ИММЛЖ. Увеличение ИММЛЖ на 1 г/м^2 ассоциируется с уменьшением размер теломер на $-0,01 [-0,03; 0,00]$ ед. ($p = 0,019$) при неизменных значениях других предикторов модели, что в данном случае, вероятно, можно расценивать как биомаркер старения миокарда [108]. Во 2-й группе значимыми предикторами укорочения теломер были показатели УО, офисного САД и уровня креатинина. Результаты оптимальной многофакторной модели регрессии достоверно объясняли 85 % индивидуальной изменчивости размера теломер, в отличие от больных 1-й группы (40 %), что может указывать на полноту модели и предикторов размеров

теломер, рассмотренных в данном исследовании.

3.7 Диагностические критерии синдрома раннего сосудистого старения

Основные клинические характеристики СРСС или EVA-синдрома включают в себя атеросклероз (повышение СРПВ, утолщение КИМ), повышение пульсового давления, ЭД, недостаточность периферического кровообращения, увеличение ОПСС, локальное и периваскулярное воспаление, оксидативный стресс, признаки раннего биологического старения (ранняя алопеция, поседение), инсулинорезистентность с компонентами МС, альбуминурию [57; 149]. Поскольку старение сосудов, вероятно, является отражением генерализованного раннего биологического старения, важно определение и других маркеров раннего старения, к которым относится длина теломер [146; 194].

На основании имеющихся литературных данных о критериях СРСС, а также факторов, влияющих на них [96; 107; 150; 164; 192; 200; 230] и исходя из частоты встречаемости основных клинико-лабораторных проявлений СРСС, нами были выделены основные и дополнительные критерии постановки данного синдрома.

К основным критериям были отнесены:

- молодой возраст дебюта АГ (до 45 лет);
- молодой возраст дебюта ИБС (до 45 лет);
- повышение артериальной жесткости (по данным СЛСИ);
- укорочение относительной длины теломер.

Первые два критерия были выбраны как характерные клинические признаки СРСС, два последних – как наиболее специфические инструментальные и лабораторные проявления СРСС.

К дополнительным критериям были отнесены:

- ИМТ более 25 кг/м²;
- дислипидемия (повышение ОХС $\geq 4,9$ ммоль/л или повышение ХС ЛПНП $\geq 1,8$ ммоль/л или повышение ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л или снижение

ХС ЛПВП ≤ 1 ммоль/л);

- повышение хотя бы одного провоспалительного цитокина (ИЛ-1Ra, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18) или снижение уровня противовоспалительного ИЛ-10;
- ТКИМ $> 0,9$ мм;
- нарушение гликемии натощак (глюкоза $\geq 6,1 - 6,9$ ммоль/л венозной крови);
- повышение ММП-9;
- признаки биологического старения (алопеция и поседение в молодом возрасте).

Дополнительные критерии представляют собой неспецифические признаки СРСС, оказывающие влияние на жесткость сосудистой стенки и относительную длину теломер.

Сочетание 2 основных (один из которых обязательно или увеличение СЛСИ, или укорочение относительной длины теломер) и 3 дополнительных признаков или наличие всех основных признаков можно считать характерным для СРСС, учитывая возрастные характеристики обследованных пациентов. Пациенты 1-й группы были разделены на подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия СРСС. 1-я подгруппа (лица с наличием СРСС) составила 43 человека, 2-я подгруппа (лица без СРСС) составила 16 человек.

Частота встречаемости клинических проявлений СРСС в подгруппе 1 представлена на рисунках 11 и 12. Среди основных критериев СРСС укорочение относительной длины теломер имелось у 69,8 % больных, повышение артериальной жесткости у 32,6 %, дебют АГ и ИБС в молодом возрасте составил 30,2 % и 13,9 % соответственно. При этом укорочение относительной длины теломер определялось достоверно чаще, чем у больных без наличия СРСС ($p < 0,001$).

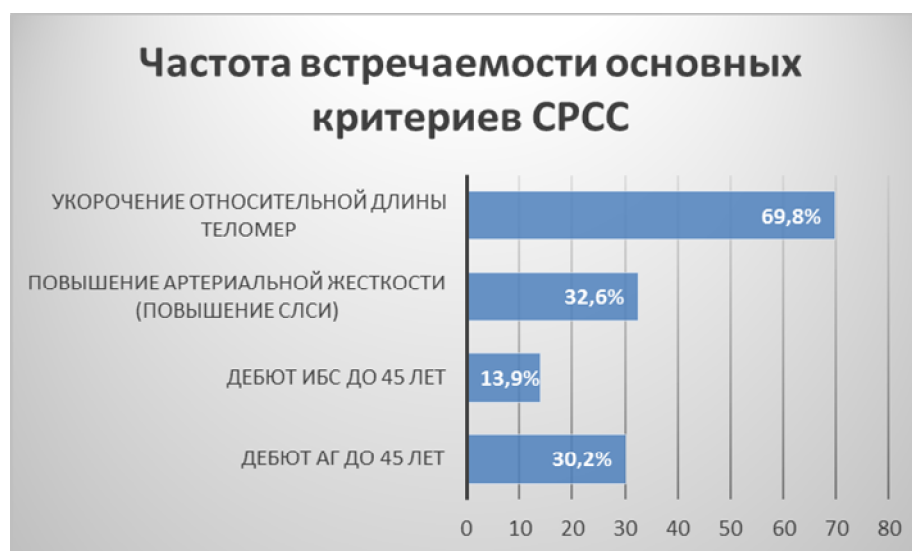


Рисунок 11 – Частота встречаемости основных критериев СРСС

Из дополнительных критериев СРСС наиболее часто встречались повышение ИМТ $> 25 \text{ кг/м}^2$, дислипидемия, изменения маркеров воспаления и ТКИМ $> 0,9 \text{ мм}$. Эти показатели были сопоставимы по частоте между собой, кроме увеличения ТКИМ $> 0,9 \text{ мм}$, встречавшегося достоверно реже, частоты изменений маркеров воспаления, ($p = 0,008$). Данные показатели встречались чаще, чем нарушение гликемии натощак, повышение ММП-9, ранее поседение и алопеция ($p < 0,026$).



Рисунок 12 – Дополнительные критерии СРСС

При сравнительной оценке клинических проявлений у лиц с наличием и отсутствием СРСС оказалось, что наличие СРСС сопровождалось большей длительностью ИБС, более высокими показателями СЛСИ, большей частотой повышения СЛСИ и было ассоциировано с более молодым возрастом дебюта АГ и ИБС. Стеноз БЦА $< 50\%$ встречался реже, относительная длина теломер была меньше, а частота определения укороченных теломер выше, чем у больных без СРСС (таблица 17).

Таблица 17 – Характеристика больных молодого и среднего возраста в зависимости от наличия или отсутствия СРСС

Параметры/показатели	Подгруппа 1 N = 43 СРСС «+»	Подгруппа 2 N = 16 СРСС «-»	P
Длительность ИБС, месяц, М (ДИ)	30 [6; 48]	6 [3; 15]	0,013*
Возраст манифестации ИБС, лет, М (ДИ)	49 [42,58; 51,52]	50,95 [49,95; 53,78]	0,03*
Возраст начала АГ, лет, М (ДИ)	42 [28; 47]	49,5 [42; 51]	0,021*
СЛСИ, ед., М (ДИ)	7,5 [7,1; 8,3]	6,5 [5,3; 6,83]	$<$ 0,001*
Повышение СЛСИ, n, % (ДИ)	14, 32,6 % [23 %; 53 %]	0, 0 % [0 %; 22 %]	0,011*
Стеноз БЦА $\leq 50\%$, n, % (ДИ)	1, 2,3 % [0 %; 13 %]	4, 3 % [10 %; 49 %]	0,023*
Относительная длина теломер, у.е., М (ДИ)	0,7 [0,12; 0,92]	1,7 [0,87; 2,7]	0,026*
Укороченные относительной длины теломер, n, % (ДИ)	30, 69,8 % [55 %; 81 %]	5, 3 % [14 %; 56 %]	0,015*
Дебют ИБС до 45 лет, n, % (ДИ)	6, 13,9 % [7 %; 27 %]	1, 6 % [1 %; 28 %]	0,661
Дебют АГ до 45 лет, n, % (ДИ)	13, 30,2 % [19 %; 45 %]	0	0,012*

Продолжение таблицы 17

Параметры/показатели	Подгруппа 1 N = 43 СРСС «+»	Подгруппа 2 N = 16 СРСС «-»	P
ИМТ более 25 кг/м ² , n, % (ДИ)	10, 23,3 % [13 %; 38 %]	2, 12 % [3 %; 36 %]	0,482
ТКИМ > 0,9 мм, n, % (ДИ)	42, 97,7 % [76,3 %; 99,1 %]	15, 94,2 % [72,2 %; 99 %]	> 0,999
Повышение гликемии натощак, n, % (ДИ)	11, 25,6 % [15,2 %; 40,6 %]	3, 18,8 % [7,3 %; 43,1 %]	0,738
Дислипидемия, n, % (ДИ)	40, 93,1 % [33,5 %; 61,1 %]	14, 87,5 % [18,1 %; 61,3 %]	> 0,999
Дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов, n, % (ДИ)	28, 65,1 % [59 %; 76 %]	4 25,0 % [19 %;42 %]	0,758
Поседение и алопеция в молодом возрасте), n, % (ДИ)	6, 13,9 % [9,2 %;23,1 %]	1, 6,25 % [3,01 %;14,3 %]	0,556
МФА, n, % (ДИ)	40, 93,1 % [71,4 %; 98,5 %]	15, 93,8 % [64,1 %; 99,3 %]	> 0,999
Примечание: * – Статистически значимое различие показателей.			

По частоте выявления МФА группы больных с наличием или отсутствием СРСС достоверно не различались (40 (93,1 %) / 15 (93,8 %), $p > 0,999$).

Путем построения моделей однофакторных и многофакторных логистических регрессий выявлялись значимые предикторы раннего сосудистого старения. Из однофакторных моделей для всех возможных предикторов отбирались модели с достигнутым уровнем значимости $p < 0,2$. Для устранения негативного влияния коллинеарности (связанности) предикторов связь между предикторами рассчитывалась с помощью коэффициентов корреляции Спирмана. Считалось, что коэффициенты корреляции Спирмана по модулю больше 0,35 указывают на наличие связи между предикторами. Из групп связанных предикторов в модели многофакторных логистических регрессий выбирался предиктор с самым малым достигнутым уровнем значимости в однофакторной

модели логистической регрессии для одного предиктора. Оптимальные модели логистических регрессий строились методами прямого и обратного шага минимизацией информационного критерия Акаике (AIC).

Итак, в группе молодого и среднего возраста (59 человек) у 43 (72,9 %) человек был выявлен СРСС. Результаты построения модели логистической регрессии СРСС представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Модели логистической регрессии СРСС в группе 1 (43 случая, N = 59)

Предиктор	ОШ [95% ДИ]	Р	ОШ [95% ДИ]	Р
	Однофакторные модели		Оптимальная многофакторная модель	
СЛСИ	4,24 [1,93; 12,15]	0,002*	5,09 [1,78; 24,37]	0,011*
Укорочение относительной длины теломер	6 [1,66; 24,24]	0,008*	60,69 [3,31; 8481,46]	0,035*
Возраст дебюта АГ	0,9 [0,81; 0,97]	0,022*	0,84 [0,66; 0,97]	0,062
Возраст дебюта ИБС	0,86 [0,73; 0,97]	0,030*	—	—
Поражение ствола ЛКА	0,15 [0,02; 0,84]	0,038*	—	—
Длительность АГ	1,1 [1,01; 1,24]	0,064	—	—
Длительность ИБС	1,03 [1; 1,06]	0,064	—	—
Относительная длина теломер	0,7 [0,45; 1,05]	0,082	—	—
ЛПИ	67,44 [0,66; 10880,79]	0,082	—	—
Возраст	0,9 [0,78; 1,01]	0,110	—	—

Продолжение таблицы 18

Предиктор	ОШ [95% ДИ]	Р	ОШ [95% ДИ]	Р
	Однофакторные модели		Оптимальная многофакторная модель	
Поражение ПКА	2,55 [0,8; 8,75]	0,121	—	—
ТГ	1,82 [0,91; 4,37]	0,132	10 [1,49; 287,83]	0,077
Повышение ММП-9	0,37 [0,1; 1,39]	0,143	—	—
ММП-9	1 [1; 1]	0,160	—	—
Офисное ДАД	0,97 [0,93; 1,01]	0,161	—	—
Объем талии	1,06 [0,98; 1,16]	0,165	—	—
Диастолическая дисфункция	2,38 [0,69; 8,62]	0,172	—	—
Поражение БЦА более 50%	0,18 [0,01; 2,07]	0,181	—	—
ИЛ-1R	1 [1; 1]	0,194	—	—
ЗСЛЖ	40,37 [0,22; 24471,22]	0,205	—	—
Примечания: 1. * – Статистически значимые предикторы; 2. ∞ – Числа, большие 1 000 000.				

При формировании многофакторной полной модели исключены зависимые предикторы:

- возраст начала АГ, лет;
- возраст начала ИБС, лет;
- длительность АГ, лет;

- возраст, лет;
- ЛПИ, ед.;
- ИЛ-1R пг/мл.

На основании результатов, полученных при проведении однофакторного линейного регрессионного анализа, была построена многофакторная оптимальная регрессионная модель с исключением зависимых предикторов, выявившая сбалансированную группу независимых статистически значимых предикторов СРСС:

- СЛСИ ($p = 0,011$), увеличение СЛСИ на 1 ед. повышает шансы СРСС в 5,09 [1,78; 24,37] раз, по сравнению с пациентами с медианными значениями всех предикторов, входящих в оптимальную модель.

- укороченные теломеры ($p = 0,035$), наличие укороченных теломер повышает шансы СРСС в 60,69 [3,31; 8481,46] раз, по сравнению с пациентами с медианными значениями всех предикторов, входящих в оптимальную модель.

На основании данных оптимальной многофакторной регрессии выведена формула оптимальной модели предикторов СРСС, которая представляется в следующем виде:

$$\text{ОШ} = \exp(1,63 \times \text{СЛСИ, у.е.}) \times \exp(4,11 \times \text{относительная длина теломер, у. е.}) \times \exp(-0,17 \times \text{возраст начала АГ, лет}) \times \exp(2,30 \times \text{ТГ, ммоль/л})$$

или, в другой форме,

$$\ln(\text{ОШ}) = 1,63 \times \text{СЛСИ, у.е.} + 4,11 \times \text{относительная длина теломер, у. е.} - 0,17 \times \text{возраст начала АГ, лет} + 2,30 \times \text{ТГ, ммоль/л,}$$

где ОШ – отношение шансов (иметь СРСС к шансам не иметь СРСС).

$\exp()$ – экспоненциальная функция,

$\ln()$ – функция натурального логарифма.

Таким образом, были выявлены независимые статистически значимые

предикторы СРСС, диагностированного у 43 (72,9 %) больных ИБС молодого и среднего возраста, к которым относятся увеличение СЛСИ и наличие укороченной относительной длины теломер, причем последнее повышает риск СРСС в 60,7 раз. Полученные результаты позволяют подтвердить правильность выбора нами основных критериев СРСС.

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Современная медико-демографическая ситуация в России характеризуется ростом преждевременной смертности трудоспособного населения, в первую очередь, за счет сердечно-сосудистых заболеваний, что в сочетании с ростом числа лиц пожилого и старческого возраста ведет к дефициту трудового потенциала. Закономерности изменения демографических показателей сформировали специфические особенности старения российского населения, связанные с увеличением доли пожилых людей и биологическим старением лиц, формально не относящихся к категории людей пожилого возраста [67].

Одной из основных и распространенных теорий раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц молодого возраста на сегодняшний день является концепция синдрома раннего сосудистого старения (СРСС) (Early Vascular Ageing (EVA)), предложенная в 2008 году [107; 192; 230]. Активное изучение проблемы сосудистого старения, в том числе у больных ИБС различных возрастных групп является весьма актуальным направлением в изучении ССЗ и организации профилактических мероприятий [29; 30; 57; 92]. Однако, диагностика СРСС на сегодняшний день не является рутинной и весьма затруднена в связи с отсутствием общепризнанных критериев диагноза, а также сложностью диагностики некоторых его компонентов.

Вместе с тем, прогресс современной кардиологии, активное использование в реальной клинической практике высокотехнологичных методов диагностики, лечения, а также нацеленность на профилактику и раннюю диагностику ССЗ, диктует необходимость четкой формулировки критериев диагноза СРСС и использования их в реальной клинической практике.

Представленные результаты базируются на анализе описательного сравнительного клинического исследования 106 больных двух параллельных групп, находившихся на лечении в ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер» в период с 2015 по 2017 гг. Гипотизой для проведения исследования, послужило отсутствие однозначных взглядов на

характер течения ИБС, стабильной стенокардии напряжения и поражение сосудов различных бассейнов у лиц молодого возраста с наличием СРСС в сравнении с больными пожилого возраста.

Целью исследования явилась оценка характера течения ИБС, проявлений мультифокального атеросклероза и маркеров сосудистого старения у больных стабильной ИБС в различных возрастных группах. Для достижения цели были проанализированы возрастные особенности клинических проявлений ИБС, частоты и выраженности МФА, определялся уровень маркеров системного воспаления (СРБ, цитокины), изучались инструментальные показатели жесткости сосудистой стенки (СЛСИ, ЛПИ, ИА) и уровень ММП-9, как косвенного лабораторного маркера жесткости сосудистой стенки. Была определена и сопоставлена относительная длина теломер и выявлены её взаимосвязи с уровнем цитокинов, ММП-9 и выраженностью МФА у больных стабильной ИБС в различных возрастных группах. На основании клинико-лабораторных, инструментальных критериев диагноза и определения длины теломер были сформулированы критерии СРСС и определена частота встречаемости СРСС у больных стабильной ИБС молодого и среднего возраста.

Пациенты молодого и среднего возраста характеризовались меньшей длительностью ИБС ($p = 0,008$) при одинаковой частоте перенесенного ИМ и сопоставимой частоте различных ФК стенокардии в сравнении с пациентами пожилого возраста. Обе группы больных достоверно не различались по частоте и степени АГ. Возраст дебюта АГ был достоверно ниже у лиц молодого и среднего возраста ($p < 0,001$), что, вероятно, связано с более частым наличием таких факторов ССР как ожирение ($p = 0,001$) и курение ($p = 0,019$). Величина окружности талии и ИМТ также были выше в группе лиц молодого и среднего возраста. Показатели липидного спектра были в большей степени скомпрометированы у больных молодого и среднего возраста. Так, в 1-й группе значения ОХЛ ($p < 0,001$), ХС ЛПНП ($p = 0,042$) и ТГ ($p = 0,022$) были выше, а ХС ЛПВП ($p = 0,037$) ниже, чем у больных 2-й группы. Частота нарушений углеводного обмена по группам была сопоставима ($p = 0,199$). Показатели АЛТ

($p = 0,02$) и мочевой кислоты ($p = 0,007$) также были выше в группе молодого и среднего возраста, что, вероятно, можно объяснить особенностями питания. По данным УЗИ сердца в группе пожилых были достоверно больше размеры ЗСЛЖ ($p = 0,026$) и МЖП ($p = 0,005$), что весьма логично, учитывая более длительный гипертонический и ишемический анамнез. Остальные показатели УЗИ сердца, включая ФВ и ИММЛЖ, по группам не различались. Анализ медикаментозной терапии, назначенной амбулаторно в течение предыдущего года, обнаружил большую частоту приема БАБ у больных 1-й группы ($p = 0,011$), в то время как частота приема И-АПФ/БРА, антиагрегантов, статинов достоверно не различалась. Наиболее часто встречающимся нарушением ритма была пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, имевшаяся у 23 % пожилых больных и лишь у 3 % больных молодого и среднего возраста ($p = 0,002$), что также можно объяснить более длительным ишемическим анамнезом.

При анализе результатов КАГ однососудистое поражение КА достоверно чаще встречалась у больных молодого и среднего возраста, тогда как многососудистое поражение чаще фиксировалось в группе пожилых ($p = 0,011$). У больных молодого и среднего возраста чаще встречался стеноз ОА ($p = 0,029$), тогда как у больных пожилого возраста чаще наблюдалось поражение ствола левой коронарной артерии ($p = 0,024$), правой нисходящей артерии ($p = 0,03$) и правой коронарной артерии ($p < 0,001$), что является патогномоничным признаком поражения КА у пожилых и совпадает с данными литературы [2; 88]. По частоте встречаемости гемодинамически значимых и незначимых поражений коронарных сосудов, наличию рестенозов стентов и времени их развития группы не различались. Частота проведенных ЧКВ и операций АКШ с момента диагностики ИБС по группам были также сопоставимы. Сопоставимую частоту встречаемости гемодинамически значимых и незначимых поражений коронарных сосудов у больных ИБС молодого и среднего возраста с группой больных ИБС пожилого возраста на фоне более длительного ишемического анамнеза у последних ($p = 0,008$), вероятно, можно объяснить наличием большего количества факторов сердечно-сосудистого риска, таких как курение, ожирение и большей

выраженностью атерогенной дислипидемии в группе лиц молодого и среднего возраста.

Современные взгляды на проблему формирования атеросклероза связаны с системностью поражения на разных этапах заболевания. С учетом характера поражения артериальных бассейнов больные с МФА – это самая тяжелая группа, нуждающаяся в особом подходе к лечению [76; 77; 131; 142]. Показано, что у мужчин в возрасте от 28 до 50 лет частота выявлений атеросклеротических бляшек в сонных артериях составляет 91,8 % [5]. Во многих исследованиях [5; 20; 123; 124; 130; 156; 172; 174; 233] выявлена достоверная связь между увеличением ТКИМ сонных артерий и тяжестью коронарного атеросклероза. Считается, что, оценивая ТКИМ сонных артерий, можно прогнозировать не только степень коронарного атеросклероза, подтверждая это данными коронароангиографии, но и оценивать общий риск развития смертельных исходов и повторных сосудистых катастроф [76; 140; 148; 236]. Известно, что при наличии гемодинамически значимых стенозов сонных артерий у пациентов с ИБС ухудшается прогноз (показатель выживаемости в течение 5 лет не превышает 50 %) [1; 162; 196].

По результатам ультразвуковой доплерографии БЦА больные обеих групп были сопоставимы по величине ТКИМ, частоте и тяжести атеросклеротического поражения. Частота выявления МФА по наличию сочетанного поражения коронарных и брахиоцефальных артерий достоверно не различалась и составила около 90 % в обеих группах, что согласуется с литературными данными [5; 20; 123; 124; 130; 156; 172; 174; 233].

Большое значение в развитие старения придают оксидативному стрессу и хроническому воспалению, которые также лежат в основе атеросклероза. Оценка маркеров воспаления необходима для более полного понимания патогенетической между старением и атеросклерозом, а также для определения активности этих родственных процессов. Частота повышения СРБ и его значений, как показателя системного воспаления и независимого предиктора ССЗ [144] по группам не отличались и были в пределах референсных значений, что вероятно связано с

приемом И-АПФ/БРА и статинов, обладающих системным противовоспалительным эффектом [155; 204; 219; 228]. Обращает на себя внимание значительное повышение уровня ИЛ-8 у пациентов молодого и среднего возраста ($p = 0,006$). Этот провоспалительный цитокин синтезируется эндотелиальными клетками и, являясь маркером коронарного атеросклероза, часто ассоциируется с риском развития нестабильной стенокардии и инфарктом миокарда [41; 98; 104]. Не было обнаружено достоверных различий частоты повышения значений провоспалительных интерлейкинов за исключением ИЛ-6 и ИЛ-8. Частота повышения ИЛ-6 также чаще встречалась в группе молодого и среднего возраста ($p = 0,032$), что можно расценивать как признак дестабилизации атеросклеротической бляшки, более высокой активности атеросклеротического процесса и риска повторных коронарных событий [70; 72; 104; 207]. Повышение значений ИЛ-6 и ИЛ-8 вполне логично соотносится с атерогенными изменениями липидного профиля у этой группы больных. С другой стороны, есть данные, что клетки, подверженные раннему старению, меняют свою морфологию и секреторный фенотип и начинают секретировать ИЛ-6 и ИЛ-8 [135; 157], способствуя развитию воспаленного процесса и стимулируя апоптоз и ремоделирование тканей. Таким образом, полученные данные указывают как на повышенный риск острых сердечно-сосудистых событий и более агрессивное течение ИБС у пациентов молодого и среднего возраста [135; 157], так и на возможный запуск процесса раннего сосудистого старения у этой группы больных [171].

Снижение уровня ИЛ-10 как компонента противовоспалительной системы наблюдалось у 97 % пациентов обеих групп, что может рассматриваться как дополнительный предиктор риска развития нестабильной стенокардии и активности атеросклеротического процесса [34; 66].

На фоне хронического стресса и воспаления повышается артериальная жесткость, которая в значительной степени зависит от активности ангиотензина II, увеличение продукции которого стимулирует ММП, а также активирует цитокины, в том числе ИЛ-1 и ИЛ-6 [13; 109; 110; 208]. Определение

артериальной жесткости может осуществляться как прямыми, так и косвенными методами, которые коррелируют друг с другом, хотя «золотым стандартом» является прямой метод – оценка СРПВ. В соответствии с рекомендациями АНА 2015 г. [112] жесткость артериальной стенки следует определять неинвазивно путем измерения СРПВ на каротидно-феморальном участке (I A). Однако, существуют и альтернативные методы определения сосудистой жесткости, например, с использованием сфигмоманометра VaSera VS-1500N (Япония). Значения СЛСИ, являющегося специфическим маркером жесткости артериальной стенки, независимого от уровня АД, были достоверно выше у пожилых больных ИБС ($p = 0,001$), что согласовывалось с повышением уровня ММП-9 ($p = 0,009$). Повышение уровня ММП-9 отражает процесс деградации эластина – основного компонента, отвечающего за эластичность сосудистой стенки [183; 239]. Наши данные, касающиеся значений ММП-9 в группе больных ИБС молодого и среднего возраста не во всем совпадают с литературными данными. В частности, в исследовании Рагино Ю. И. было показано, что у 96 мужчин – жителей Новосибирска ($56,1 \pm 1,2$) лет) с коронарным атеросклерозом, верифицированным путем селективной коронароангиографии, уровень ММП-9 был повышен у 100 % мужчин [104], в то время как у нас данный показатель составил 32,7 % у лиц молодого и среднего возраста. Данные расхождения указывают на необходимость проведения большего количества исследований у данной группы больных с учетом тяжести течения ИБС и оценкой характера медикаментозной терапии.

Таким образом, как прямые, так и косвенные показатели жесткости сосудистой стенки, были достоверно выше в группе пожилых, несмотря на более выраженные изменения липидного профиля, более ранний возраст развития АГ у лиц молодого и среднего возраста и сопоставимую по группам частоту атеросклеротического поражения брахиоцефальных и коронарных артерий. Показатели ЛПИ по группам не различались ($p = 0,128$), а частота снижения ЛПИ менее 0,9, являющаяся маркером атеросклеротического поражения сосудов нижней конечностей, чаще встречалась у больных 2-й группы ($p = 0,022$), что можно рассматривать как косвенный маркер повышения жесткости и

атеросклеротического поражения сосудов нижней конечности в группе больных пожилого возраста. Значения ИА в обеих группах достоверно не различались ($p = 0,513$).

Воспаление и окислительный стресс, лежащий в основе ССЗ, увеличивают скорость укорочения теломер, тем самым ускоряют процесс клеточного старения [240]. Воспаление связано с усилением пролиферации клеток, приводящей к быстрому укорочению теломер, а окислительный стресс вызывает одноцепочечный разрыв ДНК в теломерных повторах, что также способствует ускоренному укорочению теломер при повторных делениях [13]. Следовательно, хроническое воспаление инициирует порочный круг, который усиливает дисфункцию теломер и накопление сенесцентных клеток. Старение клеток усугубляет хроническое воспаление и ускоряет процессы старения организма в целом и развитие возраст-ассоциированных заболеваний [135]. Поскольку длина теломер рассматривается как маркер биологического статуса предыдущего деления клеток и повреждения ДНК на фоне воспаления и окислительного стресса, она может быть интегрирована в текущую модель стратификации риска ССЗ, а также может быть использован для оценки эффективности индивидуального лечения [240]. Метаанализ нескольких проспективных исследований, опубликованный в 2014 г., показал, что укорочение лейкоцитарных теломер ассоциировано с повышенным риском ИБС [166; 178]. Показана связь между длиной теломер и жесткостью сосудов: более короткие теломеры ассоциируются с большей сосудистой жесткостью. Это можно объяснить тем, что в клинической практике длина теломер определяется в лейкоцитах и по существу отражает длину теломер в стволовых и прогениторных клетках [13]. Эти клетки, участвуя в репарации повреждения и процессах дифференциации тканей, играют важную роль в поддержании тканевого гомеостаза, в том числе в стенке сосуда, обеспечивая сохранную эндотелиальную функцию. Низкая теломеразная активность и укорочение теломер являются ключевыми компонентами уменьшения резервов стволовых клеток и ассоциированной с возрастом дегенерации тканей, в частности, повышении сосудистой жесткости [13]. В нашем

исследовании при оценке относительной длины теломер у больных ССН разных возрастных групп достоверных различий получено не было ($p = 0,058$). Частота укорочения относительной длины теломер также не различалась в обеих группах ($p = 0,844$), несмотря на достоверные возрастные различия. Одним из механизмов, объясняющих наличие укороченных теломер у больных ИБС молодого и пожилого возраста, является достоверно более частое курение ($p = 0,019$). Существует прямая корреляционная связь между табакокурением и оксидативным стрессом, что подтверждается многими исследованиями [29; 134; 193; 221; 224]. Сопоставимость относительной длины теломер независимо от возраста самостоятельно указывает на наличие процессов старения в группе больных ССН молодого и среднего возраста, так как люди этого возраста должны иметь большую длину теломер, чем пациенты более старшей возрастной группы [222].

У больных молодого и среднего возраста с укороченной относительной длиной теломер показатель ИММЛЖ был выше, чем у больных с неукороченными теломерами ($p = 0,021$). У пациентов пожилого возраста с укороченными теломерами обнаружены большие значения ИМТ ($p = 0,043$) и большая частота гемодинамически значимого поражения коронарных артерий ($p = 0,04$). Полученные результаты лишь подтверждают уже имеющиеся данные об ассоциации укороченных теломер с ССЗ [30; 113; 118; 166; 173; 178; 198].

При проведении корреляционного анализа у больных молодого и среднего возраста были обнаружены ассоциации уменьшения относительной длины теломер с увеличением ИММЛЖ ($r = -0,345$, $p = 0,034$), повышением уровня креатинина ($r = -0,335$, $p = 0,014$) и увеличением показателя ЛПИ ($r = -0,308$, $p = 0,033$). Отрицательная корреляционная связь между относительной длиной теломер и уровнем креатинина была также показана в исследовании Стражеско И. Д. и соавторов на пациентах без ССЗ [14]. Увеличение ИММЛЖ и ЛПИ у больных ИБС молодого и среднего возраста с укороченной относительной длиной теломер указывает на выраженность процессов ремоделирования ССС, включая поражение сосудов нижних конечностей, что, в свою очередь, лишь

подтверждает активность процессов старения в этой группе. В группе больных ССН пожилого возраста были выявлены иные корреляционные связи. В этой возрастной группе выявлено, что уменьшение относительной длины теломер ассоциировалось с увеличением окружности талии ($r = -0,334$, $p = 0,033$), ИМТ ($r = -0,324$, $p = 0,039$), а также цифрами офисного САД ($r = -0,355$, $p = 0,023$) и ДАД ($r = -0,324$, $p = 0,039$). Кроме того, с уменьшением относительной длины теломер отрицательно коррелировала длительность АГ ($r = -0,389$, $p = 0,012$), что подтверждалось большей относительной длиной теломер у пациентов с менее длительным гипертоническим анамнезом АГ ($r = 0,353$, $p = 0,026$). Зависимость относительности длины теломер от цифр артериального давления так же, как и от длительности гипертонического анамнеза и показателей ИМТ было выявлено только у лиц пожилого возраста. В группе молодых подобных корреляционных связей получено не было. На основании результатов, полученных при проведении однофакторного линейного регрессионного анализа, была построена многофакторная оптимальная регрессионная модель, в которую вошли показатели ИММЛЖ, ИМТ, ХС ЛПВП ≤ 1 ммоль/л и уровень глюкозы у больных ИБС молодого и среднего возраста. Был выявлен один значимый фактор, влияющий на относительную длину теломер, которым оказался ИММЛЖ. Увеличение ИММЛЖ на 1 г/м^2 ассоциируется с уменьшением длины теломер на $-0,01 [-0,03; 0,00]$ ед. ($p = 0,019$) при неизменных значениях других предикторов модели: ИМТ, ХС ЛПВП ≤ 1 ммоль/л и глюкозы. То есть, повышение ИММЛЖ достоверно уменьшает относительную длину теломер в совокупности с показателями ИМТ, уровнем ХС ЛПВП ≤ 1 ммоль/л и глюкозы и может рассматриваться как кардиоваскулярный маркер старения [14; 53; 108]. В то же время, многофакторная модель объясняет только 40 % индивидуальной изменчивости размера теломер (значение коэффициента детерминации $R^2 = 0,401$), что может указывать на необходимость поиска других факторов, влияющих на размер теломер в группе пациентов молодого и среднего возраста, не рассмотренных в данном исследовании. На основании результатов многофакторной модели регрессионного анализа предлагаем формулу для расчета

относительной длины теломер у больных ИБС молодого и среднего возраста, которая представлена в следующем виде:

$$\begin{aligned} \text{относительная длина теломер у больных ИБС молодого и среднего} \\ \text{возраста} = -0,02 \times \text{ИММЛЖ г/м}^2 + 0,08 \times \text{ИМТ кг/м}^2 - 0,68 \times \text{ХС ЛПВП} \\ \text{менее 1 ммоль/л} + 0,27 \times \text{Глюкоза ммоль/л} - 0,74 + \text{случайные остатки.} \end{aligned}$$

Полученная формула может рассматриваться как альтернативный метод определения относительной длины теломер у больных ИБС молодого и среднего возраста, так как определение относительной длины теломер лейкоцитов крови является весьма трудоемким и дорогостоящим методом, требующим определенного лабораторного оснащения. Попытки статистического расчета предикторов относительной длины теломер, предложенные в работах Стражеско И. Д. и соавторов (2016), в результате логистического регрессионного анализа модели объясняли 52,6 %–55,5 % вероятного предсказания наличия «коротких» теломер [14]. Однако в это исследование были включены мужчины и женщины в возрасте от 25 до 91 года, а критериями исключения были атеросклероз и любые ССЗ [14]. Учитывая это, необходимо дальнейшее изучение факторов, влияющих на размер теломер у больных ИБС молодого и среднего возраста, не рассмотренных в данном исследовании, что позволит более полно понять механизмы раннего развития заболевания через оценку факторов, влияющих на относительную длину теломер, как маркера раннего старения.

У больных ИБС пожилого возраста в многофакторную оптимальную регрессионную модель вошли показатели КСР ЛЖ, офисного САД, наследственная отягощенность по ИБС, ударный объем и креатинин крови. Было выявлено, что увеличение офисного САД на 1 мм рт. ст. ассоциируется с уменьшением размера теломер на $-0,03 [-0,06; 0,01]$ ед. ($p = 0,013$), увеличение ударного объема на 1 мл ассоциируется с уменьшением размера теломер на $-0,04 [-0,08; 0,01]$ ед. ($p = 0,016$), а увеличение уровня креатинина на 1 моль/л ассоциируется с уменьшением размера теломер на $-0,02 [-0,01; 0,047]$ ед.

($p = 0,027$) при неизменных значениях других предикторов модели. Данная многофакторная модель объясняет 85 % индивидуальной изменчивости размера теломер (значение коэффициента детерминации $R^2 = 0,846$), что может указывать на полноту модели и предикторов размеров теломер. На основании результатов многофакторной модели регрессионного анализа предлагаем формулу для расчета относительной длины теломер у больных ИБС пожилого возраста, которая представлена в следующем виде:

$$\begin{aligned} \text{относительная длина теломер у больных ИБС пожилого возраста} = & 1,26 \times \\ & \times \text{КСР ЛЖ см} - 0,03 \times \text{офисное САД мм рт.ст.} + 0,44 \times \text{наследственность} - 0,08 \times \\ & \times \text{УО мл} - 0,09 \times \text{креатинин моль/л} + 14,12 + \text{случайные остатки.} \end{aligned}$$

Данная формула, как и у пациентов молодого и среднего возраста, может рассматриваться как альтернативный метод определения относительной длины теломер у больных ИБС пожилого возраста, так как определение относительной длины теломер лейкоцитов крови является весьма трудоемким и дорогостоящим методом, требующим определенного лабораторного оснащения. Учитывая полноту представленной модели ($R^2 = 0,846$), представленная формула не требует дальнейшей доработки и поисков других факторов, влияющих на относительную длину теломер, в этой группе пациентов и может использоваться для индивидуального прогноза и оценки лечения (при отсутствии укорочения относительной длины теломер на фоне проводимой терапии) в случае невозможности определения относительной длины теломер лейкоцитов крови.

Литературные данные и информация, полученная в ходе решения задач настоящего исследования, позволили выделить основные и дополнительные критерии СРСС. Наличие синдрома раннего сосудистого старения выявилось у 43 (72,9 %) больных ИБС молодого и среднего возраста. Клинические проявления СРСС выражались более высокой длительностью ИБС, более высокими показателями СЛСИ, большей частотой повышения СЛСИ, более молодым возрастом дебюта АГ и манифестации ИБС, меньшей относительной длиной

теломер и большей частотой укороченных теломер. При анализе сочетания проявления МФА с наличием или отсутствием СРСС группы не различались ($p > 0,999$).

В результате построения многофакторной оптимальной регрессионной модели были выявлены 2 независимых значимых фактора, определяющих наличие СРСС. Увеличение СЛСИ справа на 1 ед. повышает шансы СРСС в 5,09 раз, а наличие укороченных теломер повышает шансы СРСС в 60,69 раз. Полученные результаты подтверждают данные о влиянии воспаления и окислительного стресса как на жесткость сосудистой стенки [13], так и на скорость укорочения теломер [240].

Также предлагаем формулу для определения отношения шансов наличия СРСС у больных ИБС молодого и среднего возраста:

$$\text{ОШ} = \exp(1,63 \times \text{СЛСИ, у.е.}) \times \exp(4,11 \times \text{относительная длина теломер, у. е.}) \times \exp(-0,17 \times \text{возраст начала АГ, лет}) \times \exp(2,30 \times \text{ТГ, ммоль/л}),$$

с помощью которой возможно прогнозировать развитие СРСС в данной группе пациентов.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что синдром раннего сосудистого старения существует в клинической кардиологической практике и требует своевременной диагностики. Наши данные о необходимости внедрения диагностики синдрома раннего сосудистого старения в повседневную практику наряду с метаболическим синдромом, синдромом ночного апноэ во сне и другими состояниями согласуются с точкой зрения Nilsson P. M., Стражеско И. Д., Ротарь О. П., Драпкина О. М. Можно предположить, что раннее выявление данного синдрома позволит более полно оценить риск ССЗ, включая развитие ИБС и других заболеваний, связанных с атеросклерозом в молодом возрасте и проводить профилактические и лечебные мероприятия в более полном объеме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сосудистое старение как причина ранних сердечно-сосудистых заболеваний требует глубокого понимания и всестороннего изучения, для формирования четких критериев диагноза синдрома раннего сосудистого старения.

В проведенном исследовании участвовало 106 больных мужского пола со стабильной стенокардией напряжения 1-3 ФК, в том числе 59 – молодого и среднего возраста (52 [46,5; 55] лет) – 1-я группа и 47 пожилых (64 [62; 67] лет $p < 0,001$) – 2-я группа. Диагноз ИБС был подтвержден клиническими данными и результатами КАГ. Предметом исследования было определение маркеров сосудистого старения и проявлений МФА у больных стабильной стенокардией напряжения различных возрастных групп. Цель исследования – оценка характера течения ИБС, проявлений мультифокального атеросклероза и маркеров сосудистого старения у больных стабильной ИБС в различных возрастных группах. Для достижения цели были проанализированы возрастные особенности клинических проявлений ИБС, частоты и выраженности МФА, определялся уровень маркеров системного воспаления (СРБ, цитокины), изучались инструментальные (СЛСИ, ЛПИ, ИА) и косвенные (уровень ММП-9) показатели жесткости сосудистой стенки. Была определена и сопоставлена относительная длина теломер и выявлены её взаимосвязи с уровнем цитокинов, ММП-9 и выраженностью МФА у больных стабильной ИБС в различных возрастных группах. На основании клинико-лабораторных, инструментальных критериев диагноза и определения длины теломер были сформулированы критерии синдрома раннего сосудистого старения и определена частота его встречаемости у больных стабильной ИБС молодого и среднего возраста.

Пациенты молодого и среднего возраста характеризовались меньшей длительностью ИБС ($p = 0,008$) при одинаковой частоте перенесенного ИМ и сопоставимой частоте различных ФК стенокардии. Группы больных достоверно не различались по частоте и степени АГ. Возраст дебюта АГ был достоверно ниже у лиц молодого и среднего возраста ($p < 0,001$), что, вероятно, связано с

достоверно более частым наличием таких факторов сердечно-сосудистого риска, как ожирение ($p = 0,001$) и курение ($p = 0,019$). Величина окружности талии и ИМТ также были выше в группе лиц молодого и среднего возраста. Показатели липидного спектра крови были в большей степени скомпрометированы у больных молодого и среднего возраста, что проявлялось более высокими значениями ОХС ($p < 0,001$), ХС ЛПНП ($p = 0,042$) и ТГ ($p = 0,022$) и более низкими значениями ХС ЛПВП ($p = 0,037$). Анализ медикаментозной терапии, назначенной амбулаторно в течение предыдущего года, обнаружил большую частоту приема БАБ у больных 1-й группы ($p = 0,011$). При анализе результатов КАГ однососудистое поражение КА достоверно чаще встречалась у больных молодого и среднего возраста ($p = 0,003$), тогда как многососудистое поражение чаще фиксировалось в группе пожилых ($p = 0,011$). У больных молодого и среднего возраста чаще встречался стеноз огибающей артерии ($p = 0,029$), тогда как у больных пожилого возраста чаще наблюдалось поражение ствола ЛКА ($p = 0,024$), передней нисходящей артерии ($p = 0,03$) и правой коронарной артерии ($p < 0,001$). По частоте встречаемости гемодинамически значимых и незначимых поражений коронарных сосудов, наличию рестенозов стентов и времени их развития, а также по частоте проведенных ЧКВ и операций АКШ с момента постановки диагноза ИБС группы не различались. Частота МФА с поражением двух сосудистых бассейнов (коронарные и брахиоцефальные артерии) также по группам не различалась.

Анализ уровня маркеров системного воспаления выявил повышение значений провосполительного цитокина ИЛ-8 ($p = 0,006$) и большую частоту повышения провоспалительного цитокина ИЛ-6 ($p = 0,032$) у больных молодого и среднего возраста, что наряду со снижением уровня противовоспалительного ИЛ-10 в данной группе может рассматриваться как дополнительный предиктор риска развития нестабильной ИБС и прогрессирования атеросклеротического процесса. При оценке маркеров жесткости сосудистой стенки прямые (СЛСИ) и косвенные (ММП-9) показатели были достоверно выше в группе пожилых ($p < 0,001$ и $p = 0,009$, соответственно), как и частота повышения лодыжечно-плечевого индекса ($p = 0,022$).

Относительная длина теломер как неспецифический маркер старения и частота их укорочения достоверно не различались по группам ($p = 0,058$ и $p = 0,844$ соответственно). При проведении корреляционного анализа у больных молодого и среднего возраста уменьшения относительной длины теломер коррелировало с увеличением ИММЛЖ ($r = -0,345$, $p = 0,034$), повышением уровня креатинина ($r = -0,335$, $p = 0,014$) и увеличением показателя ЛПИ ($r = -0,308$, $p = 0,033$), тогда как у больных пожилого возраста уменьшение относительной длины теломер коррелировало с увеличением окружности талии ($r = -0,334$, $p = 0,033$), увеличением ИМТ ($r = -0,324$, $p = 0,039$), повышением цифр офисного САД ($r = -0,355$, $p = 0,023$) и ДАД ($r = -0,324$, $p = 0,039$) и давностью АГ ($r = -0,389$, $p = 0,012$).

Результаты, полученные в ходе решения поставленных задач настоящего исследования, позволили выделить основные и дополнительные критерии СРСС. Синдром раннего сосудистого старения диагностирован у 43 (72,9 %) больных ССН молодого и среднего возраста. Многофакторный регрессионный анализ показал, что независимыми предикторами СРСС являются увеличение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса, повышающее вероятность СРСС в 5,09 раз, и наличие укороченных теломер, повышающее вероятность СРСС в 60,69 раз.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что синдром раннего сосудистого старения актуален у больных ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения, особенно у людей молодого возраста и требует своевременной диагностики.

ВЫВОДЫ

1. Частота мультифокального атеросклероза с поражением двух сосудистых бассейнов, проведенных ранее инвазивных вмешательств на коронарных сосудах и рестенозов стентов у больных ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения различных возрастных групп достоверно не различались, несмотря на преобладание таких факторов кардио-васкулярного риска, как курение ($p = 0,019$), ожирение ($p = 0,001$), повышение ОХС ($p < 0,001$), ХС ЛПНП ($p = 0,042$) и ТГ ($p = 0,022$) у лиц молодого и среднего возраста и сопоставимую по группам частоту артериальной гипертензии (93,2 % и 95,7 %, соответственно).

2. Уровень провоспалительного цитокина ИЛ-8 и частота повышения провоспалительного цитокина ИЛ-6 у больных ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения молодого и среднего возраста были выше по сравнению с пожилыми ($p = 0,006$ и $p = 0,032$ соответственно), в то время как прямые (сердечно-лодыжечный сосудистый индекс) и косвенные (матречная металлопротеиназа-9) показатели жесткости сосудистой стенки, а также частота повышения лодыжечно-плечевого индекса были выше в группе пожилых пациентов ($p < 0,001$, $p = 0,009$ и $p = 0,022$ соответственно), а относительная длина теломер и частота их укорочения по группам достоверно не различались.

3. У больных ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения молодого и среднего возраста уменьшение относительной длины теломер коррелирует с увеличением ИММЛЖ ($r = -0,345$, $p = 0,034$), повышением уровня креатинина крови ($r = -0,335$, $p = 0,014$) и увеличением показателя лодыжечно-плечевого индекса ($r = -0,308$, $p = 0,033$), а у больных пожилого возраста уменьшение относительной длины теломер коррелирует с увеличением окружности талии ($r = -0,334$, $p = 0,033$), увеличением ИМТ ($r = -0,324$, $p = 0,039$), повышением цифр офисного САД ($r = -0,355$, $p = 0,023$) и ДАД ($r = -0,324$, $p = 0,039$) и давностью артериальной гипертензии ($r = -0,389$, $p = 0,012$).

4. Синдром раннего сосудистого старения диагностирован у 43 (72,9 %)

больных ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения молодого и среднего возраста; его независимыми предикторами являются увеличение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса и наличие укороченных теломер, повышающие вероятность синдрома раннего сосудистого старения в 5,09 и 60,69 раз соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем больным ишемической болезнью сердца независимо от возраста рекомендуется оценивать наличие, степень и локализацию атеросклеротического поражения других сосудистых бассейнов.

2. Лицам молодого возраста с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний рекомендуется проведение мероприятий, направленных на диагностику синдрома раннего сосудистого старения, включающих оценку метаболического статуса и определение жесткости сосудистой стенки с оценкой сердечно-лодыжечного сосудистого индекса. Наличие признаков синдрома раннего сосудистого старения рекомендуется расценивать в качестве вероятного маркера ранней ишемической болезни сердца и других проявлений системного атеросклероза.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертония
АД	артериальное давление
АКШ	аортокоронарное шунтирование
АСБ	атеросклеротическая бляшка
БАБ	бета-адреноблокаторы
БЦА	брахиоцефальные артерии
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДИ	доверительный интервал
ЗСЛЖ	задняя стенка левого желудочка
ИА	индекс аугментации
иАПФ	ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИЛ-17	интерлейкин-17
ИЛ-1	интерлейкин-1
ИЛ-18	интерлейкин-18
ИЛ-1Ra	интерлейкин-1Ra
ИЛ-1 β	интерлейкин-1 β
ИЛ-6	интерлейкин -6
ИЛ-8	интерлейкин-8
ИМ	инфаркт миокарда
ИММЛЖ	индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ	индекс массы тела
ИФА	иммуноферментный анализ
КА	коронарные артерии
КАГ	коронарная ангиография
КИМ	комплекс интима-медиа
ЛЖ	левый желудочек

ЛКА	левая коронарная артерия
ЛПВП	липопротеиды высокой плотности
ЛПИ	лодыжечно-плечевой индекс
МЖП	межжелудочковая перегородка
ММП	матричная металлопротеиназа
ММП-9	матричная металлопротеиназа-9
МС	метаболический синдром
МФА	мультифокальный атеросклероз
НТГ	нарушение толерантности к глюкозе
ОА	огибающая артерия
ОПСС	общее периферическое сопротивление сосудов
ОСА	общая сонная артерия
ОХС	общий холестерин
ПКА	правая коронарная артерия
ПМЖВ	передняя межжелудочковая ветвь
ПНА	передняя нисходящая артерия
СА	сонные артерии
САД	систолическое артериальное давление
СД	сахарный диабет
СЛСИ	сердечно-лодыжечный сосудистый индекс
СРБ	С – реактивный белок
СРПВ	скорость распространения пульсовой волны
СРСС	синдром раннего сосудистого старения
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ССН	стабильная стенокардия напряжения
ССО	сердечно-сосудистые осложнения
ССР	сердечно-сосудистый риск
ТГ	триглицериды
ТКИМ	толщина комплекса интима-медиа
ФВ	фракция выброса

ФК	функциональный класс
ФКГ	фонокардиография
ФНО α	фактор некроза опухоли-альфа
ФР	факторы риска
ХЛ ЛПВП	холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛПНП	холестерин липопротеины низкой плотности
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭД	эндотелиальная дисфункция
ЭКГ	электрокардиография
ЭХО-КГ	эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авилова, М. В. Мультифокальный атеросклероз: проблема сочетанного атеросклеротического поражения коронарного и брахиоцефального бассейнов / М. В. Авилова, Е. Д. Космачева // Креативная кардиология. – 2013. – № 1. – С. 5–13.
2. Акбашева, М. Т. Современные подходы к рентгеноэндоваскулярному лечению при поражении «незащищенного» ствола левой коронарной артерии у пациентов с ишемической болезнью сердца / М. Т. Акбашева, Н. В. Закарян, Б. Г. Алекян // Креативная кардиология. – 2009. – № 2. – С. 68–78
3. Байдина, Т. В. Цитокиновый профиль больных с атеросклеротическим поражением сонных артерий / Т. В. Байдина, В. Ю. Мишланов, М. А. Данилова // Медицинский альманах. – 2011. – № 1. – С. 56–58.
4. Байдина, Т. В. Цитокиновый статус больных с атеросклеротическим поражением сонных артерий / Т. В. Байдина, М. А. Данилова, Г. Г. Фрейд // Цитокины и воспаление. – 2013. – Том 12, № 3. – С. 100–103.
5. Балахонова, Т. В. Ультразвуковая оценка атеросклероза сонных артерий и функции эндотелия у мужчин молодого и среднего возраста с ишемической болезнью сердца / Т. В. Балахонова, С. Г. Козлов, Х. А. Махмудова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 8. – С. 11–15.
6. Бойков, В. Ю. Сочетанное атеросклеротическое поражение коронарных и брахиоцефальных артерий – выбор хирургической тактики / В. Ю. Бойков // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. – 2013. – Том 8, № 4. – С. 108–111.
7. Бойцов, С. А. Динамика сердечно-сосудистой смертности мужчин и женщин в субъектах Российской Федерации (2002–2011) / С. А. Бойцов, И. В. Самородская // Кардиология. – 2014. – № 4. – С. 4–10.
8. Бойцов, С. А. Смертность и потерянные годы жизни в результате преждевременной смертности от болезней системы кровообращения / С. А. Бойцов, И. В. Самородская // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. –

2014. – № 2. – С. 5–11.

9. Бокерия, Л. А. 50 лекций по хирургии / Л. А. Бокерия; под ред. В. С. Савельева. – М : Медиа Медика, 2003. – С. 9–22.

10. Бондарева, З. Г. Ишемическая болезнь сердца у женщин. Патогенетические особенности формирования и клинического течения / З. Г. Бондарева, Е. Л. Федорова. – Новосибирск, 2006. – 210 с.

11. Васильева, О. А. Гендерные особенности поражения коронарного русла с объективизацией по шкале SYNTAX у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / О. А. Васильева, О. Л. Барбараш, А. А. Азаров // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2011. – № 1. – С. 59–63.

12. Васюк, Ю. А. Возможности и ограничения эхокардиографического исследования в оценке ремоделирования левого желудочка при ХСН / Ю. А. Васюк // Сердечная недостаточность. – 2003. – № 2. – С. 107–110.

13. Взаимосвязь компонентов метаболического синдрома с параметрами клеточного и сосудистого старения / И. Д. Стражеско [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 6. – С. 30–34.

14. Взаимосвязь между факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и длиной теломер лейкоцитов / И. Д. Стражеско [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т. 15, № 3. – С 52–57.

15. Вищпанов, А. С. Возрастные и гендерные аспекты хирургического лечения ИБС : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.26 / Вищпанов Артем Сергеевич. – М., 2015. – 48 с.

16. Влияние ингибитора АПФ спираприла на структурно-функциональные свойства сосудистой стенки при метаболическом синдроме и эссенциальной гипертонии / В. Э. Олейников [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2006. – № 2 (58). – С. 36–41.

17. ВОЗ. Европейское региональное бюро [Электронный ресурс]. – URL : <http://www.euro.who.int/ru/home>.

18. Воропаева, Е. Н. Влияния качества ДНК на результаты измерения длины теломер / Е. Н. Воропаева, В. Н. Максимов,, С. К. Малютина /

Молекулярная биология. – 2015. – Т. 49, № 4. – С. 571 – 576.

19. Высокое систолическое давление: акцент на эластические свойства артерий / Ж. Д. Кобалава [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – № 5 (6). – С. 10–16.

20. Гайгалайте, В. Взаимосвязь между структурными изменениями атеросклеротических бляшек каротидных артерий и инфарктом миокарда / В. Гайгалайте, В. Ожерайтене, Д. Калибатене // Кардиология. – 2013. – Т. 53, № 9. – С. 21–25.

21. Гендерные особенности применения реперфузионной терапии у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / О. Л. Барбараш [и др.] // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. – 2010. – № 8. – С. 12–16.

22. Говорин, В. А. Изменения показателей матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов при различных формах ишемической болезни сердца / В. А. Говорин, Е. В. Рацина, Н. А. Соколова // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 27–32.

23. Григориади, Н. Е. Особенности показателей фиброза у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от степени стеноза и количества пораженных коронарных артерий / Н. Е. Григориади, Л. М. Василец, А. В. Туев // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2015. – № 1. – С. 138–138.

24. Гуревич, В. С. Современные представления о патогенезе атеросклероза / В. С. Гуревич // Болезни сердца и сосудов. – 2006. – № 4 – С. 4–8.

25. Десять ведущих причин смерти // Информационный бюллетень ВОЗ. – 2013. – № 310.

26. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр) [Электронный ресурс]. – Москва. – 2012. – URL: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/rek_lipid_2012.pdf.

27. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца [Электронный ресурс] / Клинические рекомендации. – 2013. – URL: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedcad.pdf>.

28. Длина теломер и состояние сосудистой стенки у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / Е. Н. Дудинская [и др.] // Сахарный диабет. – 2014. – № 3. – С. 31–38.
29. Драпкина, О. М. Длина теломер и атеросклероз / О. М. Драпкина, Р. Н. Шепель // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 9. – С. 84–89.
30. Драпкина, О. М. Курение, длина теломер и сердечно-сосудистые заболевания / О. М. Драпкина, Р. Н. Шепель // Кардиология. – 2016. – № 10. – С. 85–89.
31. Затонский, С. А. Патогенетическое значение цитокинов при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза и влияние кардиоваскулярной терапии на иммунологические показатели / С. А. Затонский, А. А. Кастанаян // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 6. – С. 607
32. Здоровоохранение в России. 2009: статистический сб. – М. : Росстат, 2009. – 355 с.
33. Здоровоохранение в России. 2015: статистический сб. – М. : Росстат, 2015. – 174 с.
34. Иванушко, Л. А. Коррекция цитокинового статуса полисахаридами морской бурой водоросли *Fucus evanescens* у пациентов с ишемической болезнью сердца и дислипидемией / Л. А. Иванушко, С. П. Крыжановский, И. Ф. Киваева // Цитокины и воспаление. – 2015. – Т. 14, № 10. – С. 80–84.
35. Индекс CAVI у больных хронической артериальной недостаточностью / Ф. А. Магамедкеримова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7, № 2. – С. 104–110.
36. Инфаркт миокарда, инсульт: гендерные различия, риск развития и личностная тревожность у населения в России / Сибири (программа ВОЗ «Мониторинг психосоциальная») В. В. Гафаров [и др.] // Атеросклероз. – 2017. – Т. 13, № 2. – С. 24–32.
37. Иоселина, Д. Г. Ближайшие и отдаленные результаты повторной баллонной ангиопластики и эндопротезирования венечных сосудов по поводу

рестеноза / Д. Г. Иоселина, О. В. Захарова // Сердечно-сосудистые заболевания. – 2003. – № 2. – С. 218.

38. Ишемическая болезнь сердца в Сибири: межпопуляционные различия / Е. В. Акимова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 26, № 3, выпуск 1. – С. 153–157.

39. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации / ВНОК // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 10 (6), приложение 2. – С. 64.

40. Карпов, Ю. А. Атеросклероз и факторы воспаления: нелипидные механизмы действия статинов / Ю. А. Карпов, Е. В. Сорокин // РМЖ. – 2001. – № 10. – С. 5–9.

41. Каштанова, Е. В. Воспалительные биомаркеры коронарного атеросклероза / Е. В. Каштанова, Я. В. Полонская, А. В. Кургузов // Молекулярная медицина. – 2015. – № 5. – С. 62–64.

42. Клинические рекомендации. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / И. И. Дедова [и др.] // Сахарный диабет. – 2015. – № 18. – С. 1–112.

43. Клинические рекомендации. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / И. И. Дедова [и др.] // Сахарный диабет. – 2017. – № 20. – С. 1–112.

44. Кобалава, Ж. Д. Теломеры и артериальная гипертензия: патофизиология и клинические перспективы / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 6 (110). – С. 77–84.

45. Куимов, А. Д. Инфаркт миокарда у женщин / А. Д. Куимов. – Новосибирск : Наука, 2006. – 131 с.

46. Куликов, В. П. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний / В. П. Куликов. – М. : ООО Фирма «СТРОМ», 2007. – 512 с.

47. Лекции по сердечно-сосудистой хирургии / под ред. Л. А. Бокерия. – М. : НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2013. – 764.

48. Максимов, В. Н. Генетика долголетия: длина теломер лейкоцитов как

маркер старения и фактор риска развития возраст-зависимых заболеваний у человека / В. Н. Максимов, Е. Н. Воропаева, М. Бобак // Атеросклероз. – 2014. – Т. 10, № 4. – С. 5–9.

49. Маркеры субклинического поражения артерий в выборке жителей Санкт-Петербурга (по данным ЭССЕ-РФ) / А. С. Алиева [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2015. – № 21 (3). – С. 241–251.

50. Можно ли с помощью сердечно-лодыжечного сосудистого индекса оценить распространенность атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца? / А. Н. Сумин [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 45–49.

51. Мультифокальность и прогрессирование некоронарного атеросклероза у пациентов, перенесших коронарное шунтирование / А. В. Безденежных [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2010. – Т. 3, № 24. – С. 95–106.

52. Назаренко, Г. И. Кардиоваскулярные маркеры старения, их значение при ишемической болезни сердца / Г. И. Назаренко, В. Н. Анохин, Е. А. Кузнецов // РКЖ. – 2005. – № 4 (54). – С. 47–52.

53. Национальные рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией (Российский согласительный документ). Часть 1. Периферические артерии / В. С. Аракелян [и др.] – М. : Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2010. – 176 с.

54. Неинвазивные методы исследования магистральных сосудов / Милягин В. А. [и др.]. – Смоленск. 2012. – 224 с.

55. Непосредственные результаты хирургического лечения молодых больных ИБС в сопоставлении с данными дооперационного клинического статуса / В. Г. Панасенко [и др.] // Медицина и образование в Сибири. – 2012. – № 1. – С. 6.

56. Никитин, Ю. П. Жесткость сосудистой стенки и атеросклероз / Ю. П. Никитин, И. В. Лапицкая // Атеросклероз. – 2005. – Т. 1, № 1. – С. 3–17.

57. Нильсон, П. М. Раннее сосудистое старение. Современное состояние

проблемы / П. М. Нильсон, Д. А. Яхонтов, Ю. О. Останина // Сибирский научный медицинский журнал. – 2016. – № 5. – С. 6–13.

58. Обзор Европейских рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике / Д. В. Небиеридзе [и др.] // Consilium medicum. – 2016. – Т. 18, № 12. – С. 8–12.

59. Оганов, Р. Г. Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в России / Р. Г. Оганов // Сердечно-сосудистая патология. Современное состояние проблемы : сб. тр. к 80-летию акад. Е. И. Чазова. – М., 2009. – С. 174–183.

60. Оганов, Р. Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний – реальный путь улучшения демографической ситуации в России / Р. Г. Оганов, Г. Я. Масленикова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – Т. 6, № 8. – С. 7–14.

61. Оганов, Р. Г. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации / Р. Г. Оганов, А. М. Калинина, А. В. Концевая // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 4. – С. 4–9.

62. Особенности клинического течения ИБС у больных молодого возраста, перенесших реваскуляризацию миокарда / Ю. И. Бузиашвили [и др.] // Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. – 2008. – Том 9, № 3, приложение. – С. 171.

63. Оценка жесткости артерий с помощью сердечно-лодыжечного индекса (CAVI) в условиях кабинетов (отделений) медицинской профилактики / Р. М. Линчак [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 40–43.

64. Павлунина, Т. О. Ассоциация уровней интерлейкина-6 и холестерина липопротеинов высокой плотности с тяжестью атеросклеротического поражения коронарных артерий / Т. О. Павлунина, Ю. А. Шувалова, В. И. Каминная // Атеросклероз и дислипидемии. – 2013. – № 4. – С. 57–62.

65. Панченко, Е. П. Характеристика и исходы атеротромбоза у

амбулаторных больных в Российской Федерации (по материалам международного регистра REACH) / Е. П. Панченко, Ю. Н. Беленков // Кардиология. – 2008. – № 2. – С. 17–24.

66. Пигаревский, П. В. Прогрессирующие атеросклеротические повреждения у человека. Морфологические и иммуновоспалительные аспекты / П. В. Пигаревский, С. В. Мальцев, В. А. Снегова // Цитокины и воспаление. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 5–12.

67. Пирожков, С. И. Старение населения России и Украины: взгляд в будущее / С. И. Пирожков, Г. Л. Сафарова, С. Я. Щербов // Успехи геронтологии. – 2007. – Вып. 20, № 2. – С. 14–22.

68. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография / М. К. Рыбакова, М. Н. Алехин, В. В. Митьков. – Москва : Видар, 2008. – 500 с.

69. Применение методов оценки жесткости сосудистой стенки в клинической практике: возможности сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI) / С. С. Трифонова [и др.] // Кардиология. – 2015. – № 4. – С. 55–61.

70. Прогнозирование прогрессирования хронической сердечной недостаточности ишемического генеза с учетом иммунологических показателей / В. П. Омельченко [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4-2. – С. 325–329.

71. Прогностические маркеры клинического течения артериальной гипертензии и острого инфаркта миокарда / Г. И. Лифшиц // Научный Альманах. – 2015. – № 11 (13). – С. 92–94.

72. Прогностическое значение оценки маркеров системного воспаления при бессимптомном атеросклерозе и ишемической болезни сердца / А. А. Тарасов [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2015. – Т. 14, № 4. – С. 50–57.

73. Прогрессирующий мультифокальный атеросклероз: этиология, клинико-лучевая диагностика, современные аспекты лечения / Р. Ф. Акберов [и др.] // Казань: Идел-Пресс, 2008. – 214 с.

74. Пути повышения эффективности ведения пациентов с

мультифокальным атеросклерозом на амбулаторном этапе / В. П. Крылов [и др.] // Медицинские новости. – 2012. – № 8. – С. 59–62.

75. Распространенность и клиническая значимость мультифокального атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца / О. Л. Барбараш [и др.] // Кардиология. – 2011. – № 8. – С. 66–71.

76. Распространенность и факторы риска атеросклеротического поражения экстракоронарных артерий у больных сахарным диабетом с подтвержденным коронароангиосклерозом / С. А. Грачева [и др.] // Кардиология. – 2014. – № 2. – С. 18–25.

77. Распространенность мультифокального атеросклероза в различных возрастных группах / А. Н. Сумин [и др.] // Кардиология. – 2012. – № 6. – С. 28–34.

78. Рафеенкова, В. С. Динамика атеросклеротического процесса и эндотелийзависимой вазодилатации у больных в разные сроки инфаркта миокарда / В.С. Рафеенкова // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2005. – № 3. – С. 38–44.

79. Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий / Рабочая группа по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий Европейского общества кардиологов// Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – Т. 8, № 45. – С. 4–73.

80. Рекомендации по лечению артериальной гипертонии / ESH/ESC // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 1 (105). – С. 7–94.

81. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца / ESC 2013 // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 7. – С. 7–79.

82. Роль систолического и диастолического артериального давления для прогноза смертности от сердечно сосудистых заболеваний / С. А. Шальнова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2002. – № 1. – С. 10–15.

83. Сердечно-сосудистые заболевания. Информационный бюллетень ВОЗ N°317. – Январь 2015. – URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/>.

84. Синдром раннего старения сосудов: научная гипотеза, или новая стратегия органопротекции / С. В. Черняк [и др.] // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. – 2014. – № 4 (38). – С. 45–48.

85. Современные представления об иммуновоспалительных механизмах атеросклероза / А. М. Карпов [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2014. – № 1. – С. 25–30.

86. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике / Ю. А. Васюк [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – № 15. – С. 4–19.

87. Содержание провоспалительных цитокинов, хемоаттрактанов и деструктивных металлопротеиназ в разных типах нестабильных атеросклеротических бляшек / Ю. И. Рагино [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2011. – № 1. – С. 23–27.

88. Сорокин, Е. В. Особенности лечения сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых больных / Е. В. Сорокин, Ю. А. Карпов // РМЖ. – 2003. – № 19. – С. 1072.

89. Состояние сосудистой стенки в популяции взрослого населения на примере жителей города Томска, по данным исследования ЭССЕ-РФ / А. Н. Рогоза [и др.] // Системные гипертензии. – 2014. – Т. 11, № 4. – С. 42–48.

90. Сосудистая и гуморальная реактивность, а также реакция кардиомаркеров при сердечно-сосудистых заболеваниях / Г. И. Лифшиц // Научный Альманах. – 2015. – № 12-2. – С. 334–336.

91. Старение сосудов: основные признаки и механизмы / И. Д. Стражеско [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – Т. 11, № 4. – С. 93–100.

92. Стратегия профилактики и контроля неинфекционных заболеваний и травматизма в Российской Федерации (проект) / Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2008. – № 4. – С. 9–19.

93. TagIV полиморфизм гена белка, переносящего эфиры холестерина, у мужчин с ишемической болезнью сердца / Н. В. Морошкина [и др.] // Вестник

Санкт-Петербургского университета. – 2008. – № 2. – С. 39–46.

94. Теломеры: реальная связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями или чрезмерные надежды? / О. П. Ротарь [и др.] // Здоровоохранение (Минск). – 2014. – № 2. – С. 51–58.

95. Тенденция заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у населения Сибири / В. В. Гафаров [и др.] // Клиническая медицина. – 2016. – Т. 94, № 8. – С. 601–608.

96. Троицкая, Е. А. Концепция сосудистого возраста: новый инструмент оценки сердечно-сосудистого риска / Е. А. Троицкая, С. В. Вельмакин, Ж. Д. Кобалава // Артериальная гипертензия. – 2017. – № 23 (2). – С. 160–171.

97. Труфанов, К. В. Связь сывороточной концентрации ММП – 9 и клинических и эхокардиографических показателей систолической дисфункции левого желудочка при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST / К. В. Труфанов, Д. Р. Ракита // Сборник научных трудов, посвященный 70-летию кафедры факультетской терапии (Рязань). – 2013. – С. 103–104.

98. Уровни липидных и нелипидных биомаркеров в крови у мужчин с коронарным атеросклерозом в Новосибирске / Ю. И. Рагино [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2009. – № 2 (76). – С. 31–36.

99. Факторы и механизмы развития коронарного атеросклероза / Ю. И. Рагино [и др.] – Новосибирск : Наука, 2011. – 168 с.

100. Цыганкова, О. В. Этиопатогенетические особенности ишемической болезни сердца в зависимости от уровня половых гормонов, пола и возраста: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.05, 14.01.02 / Цыганкова Оксана Васильевна. – Новосибирск, 2016. – 45 с.

101. Чазов, Е. И. Пути снижения сердечно-сосудистой смертности в стране / Е. И. Чазов, С. А. Бойцов // Кардиологический вестник. – 2009. – № 1. – С. 5–10.

102. Частота диагностики атеросклеротического поражения нескольких сосудистых бассейнов в различных возрастных группах / А. Н. Сумин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 63–69.

103. Шафранская, К. С. Частота развития неблагоприятных

сердечно-сосудистых событий у пациентов с мультифокальным атеросклерозом различной степени выраженности, подвергнувшихся коронарному шунтированию / К. С. Шафранская, Я. В. Казачек, В. В. Кашталап // Медицина в Кузбассе. – 2011. – № 3. – С. 40–45.

104. Шиллер, Н. Клиническая эхокардиография / Н. Шиллер, М. А. Осипов. – М., 1993. – 347 с.

105. A cutoff point for arterial stiffness using the cardio-ankle vascular index based on carotid arteriosclerosis / H. Hu [et al.] // Hypertens Res. – 2013. – Vol. 36, № 4. – P. 334–41.

106. A new method for assessing 24-h blood pressure variability after excluding the contribution of nocturnal blood pressure fall / G. Bilo [et al.] // J Hypertens. – 2007. – Vol. 25. – P. 2058–2066.

107. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability / L. Mena [et al.] // J Hypertens. – 2005. – Vol. 23. – P. 505–511.

108. Acute myocardial infarction among Icelanders forty years old and younger 2005-2009. Comparison with a study carried out 1980-1984 / B. J. Magnusson [et al.] // Laeknabladid. – 2017. – Vol. 103 (1). – P. 11–15.

109. Adams, J. M. Biological ageing. A fundamental, biological link between socio-economic status and health? / J. M. Adams, M. White // Eur. J. Pub. Health. – 2004. – Vol. 14. – P. 331–334.

110. Age-Related Left Ventricular Changes and Their Association with Leukocyte Telomere Length in Healthy People / D. U. Akasheva [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10 (8). – P. 698–701.

111. Aging-induced phenotypic changes and oxidative stress impair coronary arteriolar function / A. Csiszar [et al.] // Circ Res. – 2002. – Vol. 90. – P. 1159–1166.

112. Aging-induced proinflammatory shift in cytokine expression profile in coronary arteries / A. Csiszar [et al.] // FASEB J. – 2003. – Vol. 17. – P. 1183–1185.

113. American Heart Association Council on Hypertension. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness. A Scientific Statement from the American Heart Association / R. R. Townsend [et al.] //

J Hypertension. – 2015. – Vol. 66 (3). – P. 698–722.

114. Anomalous origin of right coronary artery causing myocardial ischemia in a young patient / A. K. Singhi [et al.] // Ann Pediatr Cardiol. – 2017. – Vol. 10 (2). – P. 212–214.

115. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? / K. Cruickshank [et al.] // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 2085–2090.

116. Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short-term and long-term antihypertensive treatment: a meta-analysis of individual data in 294 patients / K. T. Ong [et al.] // J Hypertens. – 2011. – Vol. 29. – P. 1034–1042.

117. Applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures / L. M. Van Bortel [et al.] // Am J Hypertens. – 2002. – Vol. 15. – P. 445–452.

118. Aqel, R. A. Prevalence of renal artery stenosis in high-risk veterans referred to cardiac catheterization / R. A. Aqel, G. J. Zoghbi, S. A. Baldwin // J Hypertens. – 2003. – Vol. 21. – P. 1157–1162.

119. Armstrong, E. J. Inflammatory biomarkers in acute coronary syndromes: part IV: matrix metalloproteinases and biomarkers of platelet activation / E. J. Armstrong, D. A. Morrow, M. S. Sabatine // Circulation. – 2006. – Vol. 113 (9). – P. 382–385.

120. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: The Rotterdam study / U. S. Francesco [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 657–663.

121. Arterial stiffness measured as pulse wave velocity is highly correlated with coronary atherosclerosis in asymptomatic patients / C. S. Liu [et al.] // Atheroscler Thromb. – 2011. – Vol. 18 (8). – P. 652–658.

122. Association of carotid intima—media thickness with angiographic severity and extent of coronary artery disease / M. Graner [et al.] // Am J Cardiol. – 2006. – Vol. 97. – P. 624–629.

123. Association of coronary artery calcium in adults aged 32 to 46 years with

Incident coronary heart disease and death / J. J. Carr [et al.] / JAMA Cardiol. – 2017. – Vol. 2 (4). – P. 391–399.

124. Association of increased carotid intima—media thickness with the extent of coronary artery disease / A. Kablak-Ziembicka [et al.] // Heart. – 2004. – Vol. 90. – P. 1286–1290.

125. Association of insulin resistance, arterial stiffness and telomere length in adults free of cardiovascular diseases / I. Strazhesko [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10 (8). – P. 1325–1329.

126. Association of premature hair graying with family history, smoking, and obesity: a cross-sectional study / H. Shin [et al.] // J Am Acad Dermatol. – 2015. – Vol. 72 (2). – P. 321–327.

127. Association of subclinical wall changes of carotid, femoral, and popliteal arteries with obstructive coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography / A. Kafetzakis [et al.] // Chest. – 2005. – Vol. 128. – P. 2538–2543.

128. Associations of MMP1, 3, 9 and TIMP3 genes polymorphism with isolated systolic hypertension in Chinese Han population / R. Huang [et al.] // Int J Med Sci. – 2013. – Vol. 10 (7). – P. 840–7.

129. Associations of plasma homocysteine level with brachial-ankle pulse wave velocity, LDL atherogenicity, and inflammation profile in healthy men / J. Yun et al. // Nutr Metab Cardiovasc Dis. – 2011. – Vol. 21, № 2. – P. 136–143.

130. Atherosclerotic changes of extracoronary arteries are associated with the extent of coronary atherosclerosis / J. P. Lekakis [et al.] // Am J Cardiol. – 2000. – Vol. 8. – P. 949–952.

131. Bittl, J. A. Concomitant peripheral arterial disease and coronary artery disease / J. A. Bittl, A. T. Hirsch // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 3136–3144.

132. Blasco, M. Telomere length, stem cells and aging / M. Blasco // Nat. Chem. Biol. – 2007. – Vol. 3. – P. 640–649.

133. Bucova, M. C-reactive protein, cytokines and inflammation in cardiovascular diseases / M. Bucova, M. Bernadic, T. Buckingham // Bratisl. Lek. Listy. – 2008. – Vol. 109 (8). – P. 333–340.

134. Burke, A. Oxidative stress and smoking-induced vascular injury / A. Burke, G. A. Fitzgerald // *Prog Cardiovasc Dis.* – 2003. – Vol. 46 (1). – P. 79–90.
135. Campisi, J. Cellular senescence: Putting the paradoxes in perspective / J. Campisi // *Curr. Opin. Genet. Dev.* – 2011. – Vol. 21. – P. 107–112.
136. Cardio-ankle vascular index is a candidate predictor of coronary atherosclerosis / K. Nakamura [et al.] // *Circ. J.* – 2008. – Vol. 72. – P. 598–604.
137. Cardio-ankle vascular index is independently associated with the severity of coronary atherosclerosis and left ventricular function in patients with ischemic heart disease / T. Miyoshi [et al.] // *J Atheroscler Thromb.* – 2010. – Vol. 17, № 3. – P. 249.–58.
138. Cardio-ankle vascular index reflects coronary atherosclerosis in patients with abnormal glucose metabolism: Assessment with 256 slice multi-detector computed tomography / H. E. Park [et al.] // *J Cardiol.* 2012. – Vol. 60 (5). – P. 372–376.
139. Carotid intima – media thickness and coronary atherosclerosis: weak or strong relations? / M. L. Bots [et al.] // *Eur Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 398–406.
140. Carotid intima – media thickness at different sites: relation to incident myocardial infarction; the Rotterdam Study / A. Iglesias del Sol [et al.] // *Eur Heart J.* – 2002. – Vol. 23. – P. 934–940.
141. Cawthon, R. M. Telomere length measurement by a novel monochrome multiplex quantitative PCR method / R. M. Cawthon // *Nucleic Acids Res.* – 2009. – Vol. 37. – P. 514–518.
142. Concomitant peripheral vascular and coronary artery disease: a new dimension for the global endovascular specialist? / G. Rigatelli [et al.] // *Clin Cardiol.* – 2005. – Vol. 28. – P. 231–235.
143. Continuous vs intermittent blood pressure measurements in estimating 24-h average blood pressure / M. Di Rienzo [et al.] // *Hypertension.* – 1983. – Vol. 5. – P. 264–269.
144. Coronary atherosclerosis. Current management and treatment / Ch. Arampatzis [et al.] // *Informa Healthcare.* – 2012. – P. 451–458.
145. Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with

chest pain in the absence of coronary artery disease: results from the NHLBI WISE study / S. E. Reis [et al.] // *Am Heart J.* – 2001. – Vol. 141. – P. 735–41.

146. Coronary severity score and C-reactive protein predict major adverse cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease (from the Taichung CAD study) / H. C. Pan [et al.] // *Clin Chim Acta.* – 2015. – Vol. 445. – P. 93–100.

147. Diabetes mellitus and renal failure: effects on large artery stiffness / S. Aoun [et al.] // *J Hum Hypertens.* – 2001. – Vol. 15, № 10. – P. 693–700.

148. Diagnostic value of carotid intima—media thickness in indicating multi-level atherosclerosis / A. Kablak-Ziembicka [et al.] / *Atherosclerosis.* – 2006. – Vol. 193. – P. 395–400.

149. Early Vascular Ageing (EVA): Definitions and Clinical Applicability / P. G. Cunha [et al.] // *Curr Hypertens Rev.* – 2017. – Vol. 13 (1). – P. 8–15.

150. Early vascular ageing in translation: from laboratory investigations to clinical applications in cardiovascular prevention / P. M. Nilsson [et al.] // *J Hypertens.* – 2013. – Vol. 8. – P. 1517–1526.

151. Early vascular aging (EVA). New Directions in Cardiovascular Protection / M. P. Nilsson, M. H. Olsen, S. Laurent – London : Academic Press, 2015. – P. 363–368.

152. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings / R. Devereux [et al.] // *Am J Cardiol.* – 1986. – Vol. 57. – P. 450–458.

153. Effect of aging on aortic morphology in populations with high and low prevalence of hypertension and atherosclerosis: comparison between occidental and Chinese communities / R. Virmani [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 1991. – Vol. 139. – P. 1119–1129.

154. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. / P. D. Gluckman [et al.] // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol. 359 (1). – P. 61–73.

155. Effect of two lipid-lowering strategies on high-density lipoprotein function and some HDL-related proteins: a randomized clinical trial / C. J. Lee [et al.] // *Lipids Health Dis.* – 2017. – Vol. 16 (1). – P. 49–56.

156. Equivalence of plaque score and intima—media thickness of carotid ultrasonography for predicting severe coronary artery lesions / M. Sakaguchi [et al.] // *Ultrasound Med Biol.* – 2003. – Vol. 29. – P. 367–371.

157. Erusalimsky, J. D. Cellular senescence in vivo: Its relevance in ageing and cardiovascular disease / J. D. Erusalimsky, D. J. Kurz // *Exp. Gerontol.* – 2005. – Vol. 40. – P. 634–642.

158. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // *EJCPR.* – 2007. – Vol. 14, Suppl. 2. – P. 111–113.

159. Evaluated plasma interleukin-18/interleukin-10 ratio is a risk factor for acute coronary syndromes in patients with stable angina pectoris / Li Qiaowen [et al.] // *Cardiology Journal.* – 2014. – Vol. 21, № 1. – P. 83–88.

160. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / S. Laurent [et al.] // *Eur Heart J.* – 2006. – Vol. 27 (21). – P. 2588–2605.

161. Expression of subclinical atherosclerosis for different cardiovascular risk factors in young populations / A. T. Timóteo [et al.] // *Rev Port Cardiol.* – 2010. – Vol. 29. – P. 1181–1190.

162. Furkalo, S. N. Endovascular multidisciplinary interventions in the presence of diffused atherosclerosis of coronary, carotid and iliac arteries / S. N. Furkalo, V. A. Kondratyuk, I. V. Al'tman // *Klinichna Khirurgiya.* – 2003. – Vol. 4-5. – P. 61–62.

163. Gender features of heart disease risk in population with depression in Russia/Siberia: WHO program MONICA-psychosocial / V. Gafarov [et. al] // *Ter Arkh.* – 2017. – Vol. 89 (9). – P. 60–67.

164. Heritability and risks associated with early onset hypertension: multigenerational, prospective analysis in the Framingham Heart Study / T. J. Niiranen [et al.] // *BMJ.* – 2017. – Vol. 12. – P. 241–246.

165. Higher plasma leptin is associated with higher risk of androgenetic alopecia in men / C. C. Yang [et al.] // *Exp Dermatol.* – 2017. – Vol. 26 (6). – P. 524–526.

166. Identification of seven loci affecting mean telomere length and their

association with disease / V. Codd [et al.] // *Nat. Genet.* – 2013. – Vol. 45. – P. 422–427.

167. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure / A. P. Guerin [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103, № 7. – P. 987–992.

168. In the elderly, interleukin-6 plasma levels and the — 174G>c polymorphism are associated with the development of cardiovascular disease / N. S. Jenny [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2002. – Vol. 22. – P. 2066–2071.

169. Incidence and prognostic implications of stable angina pectoris among women and men / H. Hemingway [et al.] // *JAMA.* – 2006. – Vol. 295 (12). – P. 1404–11.

170. Influence of body height on aortic systolic pressure augmentation and wave reflection in childhood / E. V. Hidvégi [et al.] // *Journal of Human Hypertension.* – 2015. – Vol. 29 (8). – P. 495–501.

171. Influence of sex on arterial hemodynamics and blood pressure. Role of body height / J. London [et al.] // *Hypertension.* – 1995. – Vol. 26. – P. 514–519.

172. International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) investigators. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study / J. Boggia [et al.] // *Lancet.* – 2007. – Vol. 370. – P. 1219–1229.

173. Interrelation between the extent of atherosclerosis in the thoracic aorta, carotid intima-media thickness and the extent of coronary artery disease / M. Rohani [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2005. – Vol. 179. – P. 311–316.

174. Intima-media thickness of the common carotid artery is the significant predictor of angiographically proven coronary artery disease / R. Holaj [et al.] // *Can J Cardiol.* – 2003. – Vol. 19. – P. 670–676.

175. Invasive validation of a new oscillometric device (Arteriograph) for measuring augmentation index, central blood pressure and aortic pulse wave velocity / I. G. Horvath [et al.] // *J Hypertens.* – 2010. – Vol. 28. – P. 2068–2075.

176. Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of

cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS) / M. W. Lorenz [et al.] // *Eur Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 2041–2048.

177. Kurth, J. Reducing women's cardiovascular disease risk profile / J. Kurth, S. Malik // *Women's Health.* – 2015. – Vol. 11. – P. 385–397.

178. Leucocyte telomere length and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis / P. C. Haycock [et al.] // *BMJ.* – 2014. – Vol. 349. – P. 601–606.

179. Local pulse pressure and regression of arterial wall hypertrophy during long-term antihypertensive treatment / P. Boutouyrie [et al.] // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101, № 22. – P. 2601–2606.

180. Long-term prognosis of patients with peripheral arterial disease with or without polyvascular atherosclerotic disease / J. P. Van Kuijk [et al.] // *Eur Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 992–99.

181. Lower extremity peripheral disease in hospitalized patients with coronary artery disease / S. R. Dieter [et al.] // *Vasc. Med.* – 2003. – Vol. 8. – P. 233–236.

182. Manuel A. Relationships between high-sensitive C-reactive protein and markers of arterial stiffness in hypertensive patients. Differences by sex. / Manuel A., Gomez-Marcos et al. // *BMC Cardiovascular Disorders.* – 2012. – P. 12–37.

183. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and serum elastase activity are associated with systolic hypertension and arterial stiffness / Yasmin [et al.] // *Authorinformation Erratum Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2005. – Vol. 25. – P. 372–378.

184. Mean telomere length is not associated with current health status in a 50-year-old population sample / S. Appleby [et al.] // *Am J Hum Biol.* – 2017. – Vol. 29 (1). – P. 462–470.

185. Metabolic syndrome, inflammation and atherosclerosis / R. Paoletti [et al.] // *Vasc Health Risk Manag.* – 2006. – Vol. 2. – P. 145–152.

186. Microvascular rarefaction and decreased angiogenesis in rats with fetal programming of hypertension associated with exposure to a lowprotein diet in utero /

P. Pladys [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2005. – Vol. 289. – P. 1580–1588.

187. Miles, E. A. Age-related increases in circulating inflammatory markers in men are independent of BMI, blood pressure and blood lipid concentrations / E. A. Miles, D. Rees, T. Banerjee // *Atherosclerosis*. – 2008. – Vol. 196. – P. 298–305.

188. National Institutes of health NH, lung, and blood Institute. Morbidity & mortality : 2012 chart book on cardiovascular, lung, and blood diseases / M. D. Bethesda. – National Heart, Lung, and Blood Institute; 2012.

189. Neopterin is associated with plaque inflammation and destabilisation in human coronary atherosclerotic lesions / T. Adachi [et al.] // *Heart*. – 2007. – Vol. 93, № 12. – P. 1537–1541.

190. Nichols, W. W. Wave-velocity in the proximal aorta / W. W. Nichols, D. A. Mc Donald // *Med Biol Eng.* – 1972. – Vol. 10. – P. 327–335.

191. Nilsson, P. M. The early life origins of vascular ageing and cardiovascular risk: the EVA syndrome (review) / P. M. Nilsson, E. Lurbe, S. Laurent // *J. Hypertens.* – 2008. – Vol. 26. – P. 1049–1057.

192. Non-hemodynamic predictors of arterial stiffness after 17 years of follow-up: The Malmö Diet and Cancer study / M. Gottsäter [et al.] // *J Hypertens.* – 2015. – Vol. 33. – P. 957–965.

193. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women / A. M. Valdes [et al.] // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366 (9486). – P. 662–664.

194. Parati, G. Analysis and interpretation of 24-h blood pressure profiles: appropriate mathematical models may yield deeper understanding / G. Parati, B. Vrijens, G. Vincze // *Am J Hypertens.* – 2008. – Vol. 21. – P. 123–125.

195. Parati, G. Blood pressure variability: its measurement and significance in hypertension / G. Parati, A. Faini, M. Valentini // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2006. – Vol. 8.–P. 199–204.

196. Perioperative embolization in operations on brachiocephalic arteries / A. N. Kuznetsov [et al.] // *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S. S. Korsakova. Insul't.* – 2003. – Vol. 9. – P. 205–206.

197. Polyvascular extracoronary atherosclerotic disease in patients with coronary artery disease / T. Przewłocki [et al.] // *Kardiol Pol.* – 2009. – Vol. 67. – P. 978–984.
198. Poredos, P. The prevalence of peripheral arterial in high risk subjects and coronary or cerebrovascular patients / P. Poredos, B. Jug // *Angiology.* – 2007. – Vol. 58. – P. 309–315.
199. Potential of carotid ultrasonography in the diagnosis of coronary artery disease: a comparison with exercise test and variance ECG / J. Nowak [et al.] // *Stroke.* – 1998. – Vol. 29. – P. 439–446.
200. Preclinical atherosclerosis and metabolic syndrome increase cardio- and cerebrovascular events rate: a 20 – year follow up / S. Novo [et al.] // *Cardiovascular Diabetology.* – 2013. – Vol. 12. – P. 155–66.
201. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators / J. A. Staessen [et al.] // *JAMA.* – 1999. – Vol. 282. – P. 539–546.
202. Prevalence of asymptomatic coronary artery disease in ischemic stroke patients: The PRECORIS Study / D. Calvet [et al.] // *Circulation.* – 2010. – Vol. 121. – P. 1623–1629.
203. Prevalence, correlates, and prognosis of healthy vascular aging in a western community-dwelling cohort: the Framingham heart study / T. J. Niiranen [et al.] // *Hypertension.* – 2017. – Vol. 2. – P. 267–274.
204. Protective effect of losartan and ramipril against stress induced insulin resistance and related complications: Anti-inflammatory mechanisms / B. Singh [et al.] // *Eur J Pharmacol.* – 2017. – Vol. 801. – P. 54–61.
205. Pulsatile diameter and elastic modulus of the aortic arch in essential hypertension: a noninvasive study / R. N. Isnard [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 1989. – Vol. 13. – P. 399–405.
206. Pulse wave velocity in familial combined hyperlipidemia / E. Avest [et al.] // *Am J Hypertens.* – 2007. – Vol. 20. – P. 263–269.
207. Rakhit, R. D. Tumor necrosis factor and interleukin- release during primary

percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction is related to coronary collateral flow / R. D. Rakhit, C. Seiler, K. Wustmann // *Coron. Artery Dis.* – 2005. – Vol. 16, № 3. – P. 147–152.

208. Rat aortic MCP-1 and its receptor CCR2 increase with age and alter vascular smoothmuscle cell function / G. Spinetti [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2004. – Vol. 24. – P. 1397–1402

209. REACH Registry Investigators. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis / D. L. Bhatt [et al.] // *JAMA.* – 2010. – Vol. 304. – P. 1350–1357.

210. REACH Registry Investigators. Influence of polyvascular disease on cardiovascular event rates. Insights from the REACH Registry / C. Suárez [et al.] // *Vasc Med.* – 2010. – Vol. 15. – P. 259–265.

211. REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis / D. L. Bhatt [et al.] // *JAMA.* – 2006. – Vol. 295. – P. 180–189.

212. REACH Registry Investigators. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis / P. G. Steg [et al.] // *JAMA.* – 2007. – Vol. 297. – P. 1197–1206.

213. Reanalysis of the final results of the European Carotid Surgery Trial. / P. M. Rothwell [et al.] // *Stroke.* – 2003. – Vol. 34. – P. 514–523.

214. Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants -of pulse wave velocity in healthy people and in the presence -of cardiovascular risk factors: establishing normal and reference values // *Eur Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 2338–2350.

215. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) / G. Mancia [et al.] // *J Hypertens.* – 2001. – Vol. 19 (11). – P. 1981–1989.

216. Relationship of cardio-ankle vascular index (CAVI) to carotid and coronary arteriosclerosis / M. Izuhara [et al.] // *Circ J.* – 2008. – Vol. 72, № 11. – P. 1762–1767.

217. Sex differences in 1-year all-cause rehospitalization in patients after acute

myocardial infarction: a prospective observational study / R. P. Dreyer [et al.] // *Circulation*. – 2017. – Vol. 135 (6). – P. 521–531.

218. Sex differences in atheroma burden and endothelial function in patients with early coronary atherosclerosis / S. H. Han [et al.] // *Eur Heart J*. – 2008. – Vol. 29. – P. 1359–1369.

219. Statins Reduce Lipopolysaccharide-Induced Cytokine and Inflammatory Mediator Release in an In Vitro Model of Microglial-Like Cells / A. J. Mc Farland [et al.] // *Mediators Inflamm*. – 2017. – P. 359–369.

220. Telomerase activity in peripheral blood mononuclear cells as a universal scale for quantitative measurement of telomerase activation on the example of liver diseases / D. A. Skvortsov [et al.] // *Dokl Biochem Biophys*. – 2015. – Vol. 462. – P. 172–175.

221. Telomerase regulation and the intimate relationship with aging / B. Murillo-Ortiz [et al.] // *Research and Reports in Biochemistry*. – 2013. – Vol. 3. – P. 71–78.

222. Telomere length loss due to smoking and metabolic traits / J. Huzen [et al.] // *J Intern Med*. – 2014. – Vol. 275 (2). – P. 155–63.

223. Telomere shortening in smokers with and without COPD / M. Morlá [et al.] // *Eur Respir J*. – 2006. – Vol. 27 (3). – P. 525–528.

224. Telomeres and their role in aging and longevity / I. P. Tzanetakou [et al.] // *Curr. Vasc. Pharmacol*. – 2014. – Vol. 12. – P. 726–734.

225. Telomeres shorten at equivalent rates in somatic tissues of adults / L. Daniali [et al.] // *Nat Commun*. – 2013. – Vol. 4. – P. 159–165.

226. The anti-inflammatory effects of statins on coronary artery disease: an updated review of the literature / E. Diamantis // *Curr Cardiol Rev*. – 2017. – Vol. 13 (3). – P. 209–216.

227. The degree of premature hair graying as an independent risk marker for coronary artery disease: a predictor of biological age rather than chronological age / S. A. Kocaman // *Anadolu Kardiyol Derg*. – 2012. – Vol. 12 (6). – P. 457–63.

228. The effects of social status on biological aging as measured by white-

blood-cell telomere length / L. F. Cherkas [et al.] // *Aging Cell.* – 2006. – Vol. 5. – P. 61–65.

229. The role of carotid intima-media thickness assessment in cardiovascular risk evaluation in patients with polyvascular atherosclerosis / A. Kablak-Ziembicka [et al.] // *Atheroscler.* – 2010. – Vol. 209. – P. 125–130.

230. Treatment practices and outcomes of patients with established peripheral arterial disease hospitalized with acute myocardial infarction in a community setting / F. A. Spencer [et al.] // *Am Heart J.* – 2007. – Vol. 153. – P. 140–146.

231. Trieu, N. Alopecia and its association with coronary heart disease and cardiovascular risk factors: a meta-analysis / N. Trieu, G. D. Eslick // *Int J Cardiol.* – 2014. – Vol. 176 (3). – P. 687–95.

232. Uichi Skeda. Matrix metalloproteinases and coronary artery diseases / Uichi Skeda, Kazuyuki Shimada // *Clin. Cardiol.* – 2003. – Vol. 26. – P. 55–59.

233. Use of Mendelian randomisation to assess potential benefit of clinical intervention / S. Burgess [et al.] // *BMJ.* – 2012. – Vol. 345. – P. 489–495.

234. Usefulness of carotid intima – media thickness measurement and peripheral B-mode ultrasound scan in the clinical screening of patients with coronary artery disease / A. Balbarini [et al.] // *Angiology.* – 2000. – Vol. 51. – P. 269–279.

235. Valsartan Improves Arterial Stiffness in Type 2 Diabetes Independently of Blood Pressure Lowering / J. Karalliedde [et al.] // *Hypertension.* – 2008. – Vol. 51 (6). – P. 1617–1623.

236. Van, H. High levels of fibrinogen are associated with the risk of deep venous thrombosis mainly in the elderly / H. Van, F. R. Rosendaal // *J Thromb Haemost.* – 2003. – Vol. 1 (12). – P. 2677–2678.

237. WHO Global InfoBase [Electronic resource]. – URL: <http://www.infobase.who.int>.

238. Wohlina, M. An echolucent carotid artery intima-media complex is a new and independent predictor of mortality in an elderly male cohort / M. Wohlina, J. Sundstromb, B. Andrenb // *Atherosclerosis.* – 2009. – Vol. 205. – P. 486–491.

239. Ye, S. Influence of matrix metalloproteinase genotype on cardiovascular

disease susceptibility and outcome / S. Ye // *Cardiovasc Res.* – 2006. – Vol. 69, № 3. – P. 636–645.

240. Yeh, J. K. Telomeres and Telomerase in Cardiovascular Diseases / J. K. Yeh, C. Y. Wang // *Genes (Basel)*. – 2016. – Vol. 7 (9). – P. 58–62.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1.	Рисунок 1 – Алгоритм проведения исследования.	С. 32
2.	Рисунок 2 – Корреляционные связи относительной длины теломер и ИММЛЖ в группе молодого и среднего возраста.	С. 67
3.	Рисунок 3 – Корреляционные связи относительной длины теломер и креатинина крови в группе молодого и среднего возраста.	С. 67
4.	Рисунок 4 – Корреляционные связи относительной длины теломер и ЛПИ в группе молодого и среднего возраста.	С. 68
5.	Рисунок 5 – Корреляционные связи относительной длины теломер и объема талии в группе лиц пожилого возраста.	С. 68
6.	Рисунок 6 – Корреляционные связи относительной длины теломер и ИМТ в группе в группе лиц пожилого возраста.	С. 69
7.	Рисунок 7 – Корреляционные связи относительной длины теломер и цифр офисного САД в группе лиц пожилого возраста.	С. 69
8.	Рисунок 8 – Корреляционные связи относительной длины теломер и цифр офисного ДАД в группе лиц пожилого возраста.	С. 70
9.	Рисунок 9 – Корреляционные связи относительной длины теломер и длительности АГ в группе лиц пожилого возраста.	С. 70
10.	Рисунок 10 – Корреляционные связи между относительной длиной теломер и возрастом начала АГ в группе лиц пожилого возраста.	С. 71
11.	Рисунок 11 – Частота встречаемости основных критериев СРСС.	С. 80
12.	Рисунок 12 – Дополнительные критерии СРСС.	С. 80
13.	Таблица 1 – Клинико-анамнестические характеристики больных ССН в различных возрастных группах.	С. 42
14.	Таблица 2 – Характер медикаментозной терапии на амбулаторном этапе.	С. 43
15.	Таблица 3 – Данные биохимического исследования крови больных ССН в зависимости от возраста.	С. 44
16.	Таблица 4 – Данные ЭКГ.	С. 45

17. Таблица 5 – Данные ультразвукового исследования сердца	С. 46
18. Таблица 6 – Сопутствующие заболевания у больных ССН в зависимости от возраста	С. 47
19. Таблица 7 – Нарушения ритма сердца у больных ССН в зависимости от возраста.	С. 48
20. Таблица 8 – Данные коронарной ангиографии.	С. 49
21. Таблица 9 – Данные ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий.	С. 50
22. Таблица 10 – Характеристика мультифокального атеросклероза у больных ИБС разных возрастных групп.	С. 52
23. Таблица 11 – Показатели маркеров воспаления.	С. 53
24. Таблица 12 – Прямые и косвенные показатели жесткости сосудистой стенки	С. 57
25. Таблица 13 – Характеристика больных молодого и среднего возраста в зависимости от относительной длины теломер.	С. 59
26. Таблица 14 – Сравнительная характеристика показателей у пациентов пожилого возраста в зависимости от относительной длины теломер. .	С. 63
27. Таблица 15 – Модели линейной регрессии относительной длины теломер в группе молодых.	С. 72
28. Таблица 16 – Модели линейной регрессии относительной длины теломер в группе пожилых.	С. 75
29. Таблица 17 – Характеристика больных молодого и среднего возраста в зависимости от наличия или отсутствия СРСС.	С. 81
30. Таблица 18 – Модели логистической регрессии СРСС в группе 1.	С. 83