

На правах рукописи

Останина Юлия Олеговна

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

14.01.05 – кардиология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор **Яхонтов Давыд Александрович**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, доцент **Лифшиц Галина Израилевна**

(Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, заведующий лабораторией персонализированной медицины, г. Новосибирск)

доктор медицинских наук, профессор **Огарков Михаил Юрьевич**

(Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой кардиологии)

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва)

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 года в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.02 на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52, тел. (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52, <http://www.ngmu.ru/dissertation/431>)

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 года

Ученый секретарь

диссертационного совета

В. П. Дробышева

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**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 [Бойцов С. А., 2014; Росстат, 2009, 2015; Гафаров В. В., 2016; Огарков М. Ю., 2017]. Изучению факторов, оказывающих влияние на развитие и течение ИБС, посвящено большое количество работ [Лифшиц Г. И., 2015; Гафаров В. В., 2017; Огарков М. Ю., 2017].

Исследования последних лет, посвященные изучению атеросклероза, все чаще обращены к проблеме острого либо хронического воспаления, увеличивающего риск кардиоваскулярных заболеваний [Paoletti R., 2006]. 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 (СРСС) – 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 [Gluckman P. D., 2008; Nilsson P. M., 2008, 2015]. Артериальная жесткость может определяться как прямыми, так и непрямыми методами, которые коррелируют друг с другом, хотя «золотым стандартом» является метод оценки скорости распространения пульсовой волны. К непрямым (лабораторным) методам определения артериальной жесткости относится, в частности, оценка уровня матричной металлопротеиназы-9 (ММП-9) [Yasmin, 2005; Ye S., 2006]. 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 [Yasmin, 2005; Ye S., 2006]. В настоящее время имеются доказательства взаимосвязи жесткости аорты с уровнем ММП-9 при артериальной гипертензии (АГ), ИБС и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [Гайгалайте В., 2013; Говорин В. А., 2014; Григориади Н. Е., 2015; Yasmin, 2005; Ye S., 2006]. 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 [Parati G., 2006, Cunha P. G., 2017]. Метаанализ нескольких проспективных исследований продемонстрировал

ассоциацию укорочения лейкоцитарных теломер с повышенным риском ИБС [Parati G., 2008; Codd V., 2013].

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 [Драпкина О. М., 2016; Небиеридзе Д. В., 2016; Nilsson P. M., 2016].

**Степень разработанности темы исследования.** 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 Р. М. Nilsson, И. Д. Стражеско, О. П. Ротарь, О. М. Драпкина 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 клиничко-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.** 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 (матричная 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 Новосибирском областном клиническом кардиологическом диспансере. 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 гипертонии 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 гипертонии.

2. Прямые (сердечно-лодыжечный сосудистый индекс) и косвенные (матричная 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,

провоспалительных и противовоспалительных 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 Российских национальных конгрессах кардиологов (Екатеринбург, 2016; Санкт Петербург, 2017), на 6-й Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии. Спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2017), на 5-м съезде терапевтов Сибири и Дальнего Востока (Новосибирск, 2016), на 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» Новосибирского государственного медицинского университета (Новосибирск, 2017).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы Новосибирского государственного медицинского университета, номер государственной регистрации АААА-А15-115120910171-1.

**Внедрение результатов исследования.** Материалы диссертации внедрены в клиническую практику Новосибирского областного клинического кардиологического диспансера. Полученные данные используются при обучении студентов и врачей на кафедре терапии, гематологии и трансфузиологии Новосибирского государственного медицинского университета.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 4 статьи в журналах и изданиях, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные

результаты диссертаций.

**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 выполнены лично автором. Статистическая обработка полученных результатов выполнена совместно со старшим научным сотрудником Института вычислительной математики и математической геофизики СО РАН к. ф.-м. н. В. Л. Лукиным. 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. М. Ю. Пахаруковой. 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».

#### **ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Работа выполнена с учетом требований биомедицинской этики, на включение больных в исследование получено добровольное информированное согласие. Протокол исследования одобрен комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета (протокол №75 от 21.05.2015). Дизайн диссертационного исследования – описание серий случаев в двух параллельных клинических группах. Исследование проводилось на базе Новосибирского областного клинического кардиологического диспансера у больных стабильной стенокардией напряжения 1-3 функционального класса (ФК) (n = 106; мужчины). Из пациентов, последовательно госпитализированных в Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер, в группу наблюдения были включены пациенты, соответствующие критериям включения (мужчины в возрасте до 75 лет с документированной ИБС, наличие АГ,

подписание информированного согласия на участие в исследовании) и критериям исключения (женский пол, сахарный диабет, инфаркт миокарда (ИМ) и острый коронарный синдром давностью менее 6 месяцев, онкологические заболевания, аутоиммунные заболевания, хронические заболевания в стадии обострения, острые инфекционные заболевания, психические заболевания, семейная гиперхолестеринемия).

Первую (1-ю) группу составили 59 мужчин молодого и среднего возраста (52 [46,5; 55,0] года), 2-ю – 47 мужчин пожилого возраста (64 [62; 67] года,  $p < 0,001$ ). Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

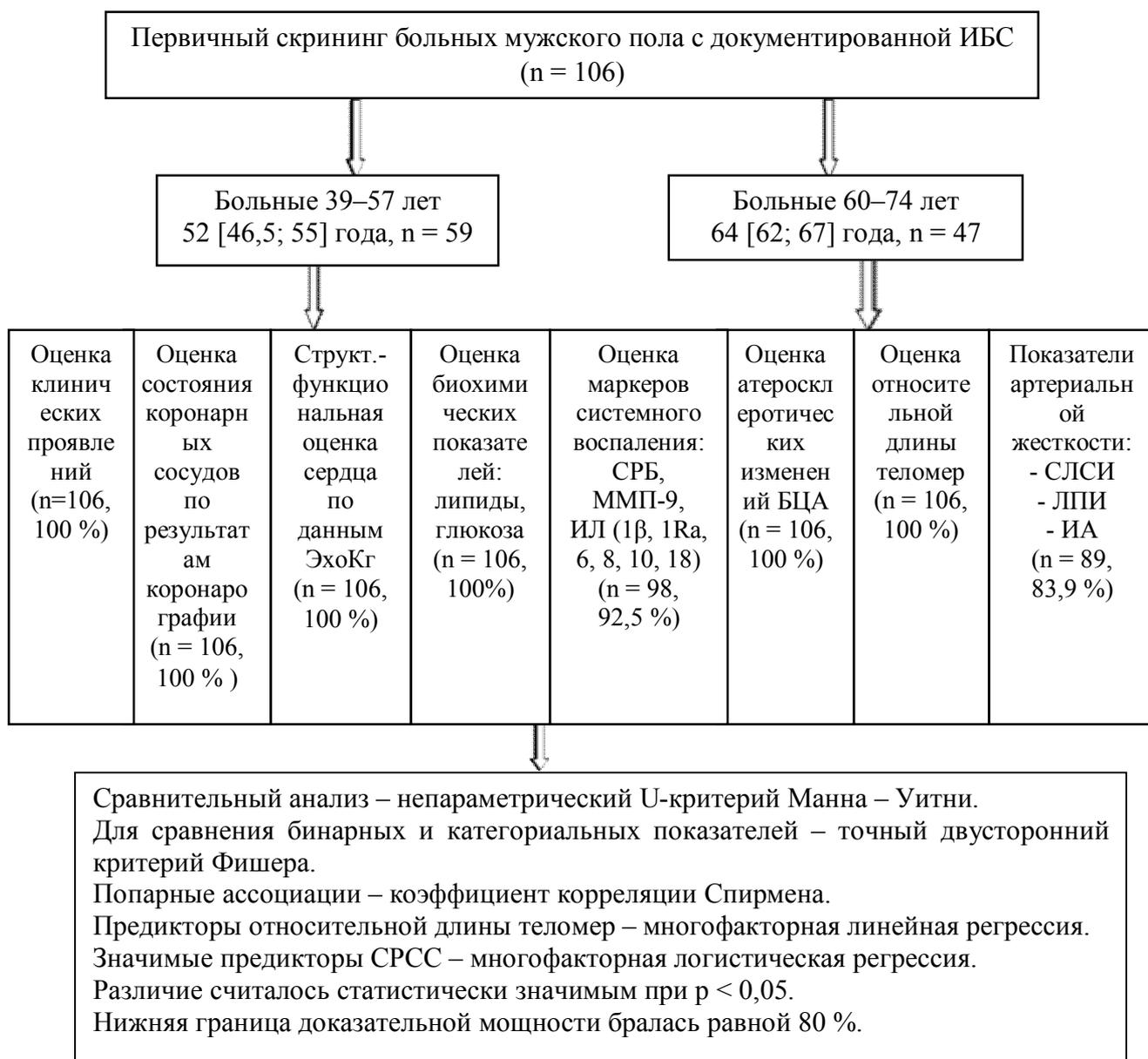


Рисунок 1 – Алгоритм проведения исследования

У всех больных диагноз ИБС был подтвержден результатами коронароангиографии (КАГ), указывающими на наличие атеросклеротического поражения любой коронарной артерии. Оценивались антропометрические данные, биохимические показатели крови. Проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) сердца и брахиоцефальных артерий (БЦА). Содержание матричной металлопротеиназы-9 (ММП-9) определяли с помощью тест-системы Human MMP-9 Immunoassay (США). С-реактивный белок (СРБ) определялся с помощью тест-системы ELISA (Biomerica). Концентрацию интерлейкинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-1Ra, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18) определяли в сыворотке крови методом ИФА с помощью тест-систем Вектор Бест (Россия). Выделение ДНК проводилось стандартным методом при помощи набора для выделения геномной ДНК «ДНК-Экстран» (Синтол, Россия). Оценку относительной длины теломер проводили методом ПЦР в реальном времени с использованием праймеров и протокола проведения реакции [Cawthon R. M., 2009] и наборов ферментов с красителем EVA-green (Синтол, Россия) на приборе Bio-Rad CFX (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 (acactaaggtttgggtttgggtttgggtttgggttagtggt), telc (tgtaggtatccctatccctatccctatccctatccct aaca), albu (cggcgggcgggcgggcgggctggggcggaatgctgcacagaatccttg), albd (gccccggccccggcgccccgtccccgggaaaagcatggtcgcctgtt).

Отношение результата амплификации теломерной и однокопийной последовательности было пропорционально длине теломер. Единица измерения – условные единицы (у. е.) [Cawthon R. M., 2009]. Теломерные последовательности считались укороченными, если отношение было менее 1 у. е., и удлинненными, если – более 1 у. е. [Cawthon R. M., 2009]. Определение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (СЛСИ) как специфического маркера жесткости артериальной стенки и лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) как показателя, отражающего степень атеросклеротического стеноза или окклюзии артерий нижних конечностей, проводилось с использованием сфигмоманометра VaSera VS-1500N (FUKUDA DENSHI, Япония). Показатели СЛСИ оценивались в зависимости от возраста и сопоставлялись с данным по российской популяции [Васюк Ю. А., 2016]. Диагностическим критерием атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей считали ЛПИ < 0,9. Также определялся индекс аугментации (ИА) – показатель растяжимости сосудистой стенки,

взаимосвязанный с жесткостью аорты [Аракелян В. С., 2010; Васюк Ю. А., 2016].

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>). Эмпирические распределения данных испытывали на согласие с законом нормального распределения по критериям Шапиро – Уилка, Андерсона – Дарлингга, Крамера-фон Мизеса, Лиллиефорса. В обеих группах одновременно удовлетворяли критерию нормальности показатели 14 % от всех сравниваемых показателей. По этой причине для сравнения показателей между группами использовали непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Deskриптивные характеристики представлены в виде медианы [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 использовался непарный U-критерий Манна – Уитни, производился расчет смещения распределений с построением 95 % ДИ для смещения. Для сравнения бинарных и категориальных показателей применялся точный двусторонний критерий Фишера. Парные ассоциации исследовались путем расчета коэффициентов корреляции Спирмена. Многофакторной линейной регрессией выявлялись предикторы размера теломер. Оптимальные модели многофакторных регрессий строились методами прямого и обратного шага. 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 %.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

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

сердечно-сосудистого риска, 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, проведенных ЧКВ и операций АКШ (таблица 1).

Таблица 1 – Клинико-anamнестические характеристики больных стабильной стенокардией напряжения в различных возрастных группах

Показатели	1-я группа N = 59	2-я группа N = 47	P
Возраст, лет, M [ДИ]	52 [46,5; 55]	64 [62; 67]	< 0,001*
Длительность ИБС, месяцев, M [ДИ]	23 [6; 48]	36 [10; 108]	0,008*
Возраст, манифестации ИБС, лет, M [ДИ]	49,9 [44,6; 52]	60 [56; 62,5]	< 0,001*
ФК стенокардии, M [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 M [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, M [ДИ]	101 [97; 110,5]	98 [96; 103,5]	0,039*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , M [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
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  $\beta$ -блокаторов. 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 не различались (таблица 2).

Таблица 2 – Характер медикаментозной терапии на амбулаторном этапе

Группы препаратов	1-я группа (N = 59)	2-я группа (N = 47)	P
И-АПФ/БРА	42, 71,2 % [59,1 %; 81,2 %]	34, 72,3 % [58,1 %; 83,4 %]	> 0,999
$\beta$ -блокаторы	40, 67,7 % [55,2 %; 78,1 %]	20, 42,6 % [30,1 %; 57,3 %]	0,011*
Антиагреганты	45, 76,3 % [64,4 %; 85,1 %]	37, 78,7 % [65,2 %; 88,3 %]	0,819
Статины	31, 52,5 % [40,6 %; 65,2 %]	22, 46,8 % [33,1 %; 61,4 %]	0,696
Примечание: * – Статистически значимое различие показателей.			

По результатам биохимического анализа крови в 1-й группе была выше частота повышения общего холестерина (ОХС) (23 (38,9 %) / 4 (8,5 %),  $p < 0,001$ ), холестерина липопротеидов низкой плотности (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 холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП)  $\leq 1$  ммоль/л по группам не различалась, 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,  $p = 0,037$ ). Также 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,  $p = 0,007$ ).

У больных 2-й группы были достоверно выше размеры задней стенки левого желудочка – 1,15 [1,07; 1,2] / 1,2 [1,1; 1,3],  $p = 0,026$ , и межжелудочковой перегородки – 1,2 [1,1; 1,3] / 1,3 [1,2; 1,4],  $p = 0,005$ . Остальные показатели УЗИ сердца, включая фракцию выброса и индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), не различались.

По данным КАГ в 1-й группе достоверно чаще (25,4 % / 4,3 %,  $p = 0,003$ ) определялось однососудистое поражение коронарных артерий 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 (29 (49,2 %) / 13 (27,7 %),  $p = 0,029$ ), во 2-й группе чаще наблюдалось поражение ствола левой коронарной артерии (6 (10,2 %) / 13 (27,7 %),  $p = 0,024$ ) передней нисходящей артерии (46 (77,9 %) / 44 (93,6 %),  $p = 0,03$ ) и правой коронарной артерии (32 (54,2 %) / 40 (85,1 %),  $p < 0,001$ ). По частоте встречаемости гемодинамически значимых и незначимых поражений коронарных сосудов, частоте рестенозов стентов и скорости их развития группы не различались.

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

С целью изучения частоты мультифокального поражения сосудов оценивались результаты КАГ и УЗИ БЦА. Критерием мультифокального атеросклероза (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 ТКИМ  $> 0,9$  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 % у больных пожилого возраста. Таким образом, частота МФА с поражением двух сосудистых бассейнов была сопоставима в обеих группах.

Частота повышения и уровень СРБ 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 провоспалительного ИЛ-8 у пациентов молодого и среднего возраста (10,7 [7,3; 19] / 5,9 [4,35; 9,3],  $p = 0,006$ ). По частоте повышения значений провоспалительных интерлейкинов 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 %,  $p = 0,032$ ). Снижение концентрации ИЛ-10 как компонента противовоспалительной системы наблюдалось у 97 % пациентов обеих групп.

Значения СЛСИ 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,  $p = 0,001$ . Повышение СЛСИ имело место у 14 (26,9 %) больных в 1-й группе и у 24 (64,9 %) во 2-й группе,  $p < 0,001$ . 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  $< 0,9$  (диагностический критерий поражения артерий нижних конечностей) в 1-й группе была зафиксирована у 12 (22,6 %) обследованных, что было достоверно реже, чем во 2-й – у 17 (47,2 %) 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 ( $p = 0,513$ ).

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 %)).

При оценке относительной длины теломер у больных ССН разных возрастных групп достоверных различий получено не было. Относительная длина теломер составила 0,84 [0,2; 1,9] у. е. в 1-й группе и 0,3 [0,09; 1,2] у. е. во 2-й 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/м<sup>2</sup>, при 97,6 [82,38; 113,95] г/м<sup>2</sup> в подгруппе с неукороченными теломерами,  $p = 0,021$ . По остальным показателям подгруппы не отличались.

Больные 2-й группы также были разделены на 2 подгруппы в зависимости от относительной длины теломер. Первую (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/м<sup>2</sup>, при 28,61 [27,13; 30,71] кг/м<sup>2</sup> – 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.

При проведении корреляционного анализа в 1-й группе были выявлены достоверные обратные (отрицательные) корреляционные связи относительной длины теломер с увеличением ИММЛЖ ( $r = -0,345$ ,  $p = 0,034$ ), повышением уровня креатинина ( $r = -0,335$ ,  $p = 0,014$ ) и увеличением показателя ЛПИ ( $r = -0,308$ ,  $p = 0,033$ ). Во 2-й группе относительная длина теломер также уменьшалась при увеличении окружности талии ( $r = -0,334$ ,  $p = 0,033$ ), увеличении ИМТ ( $r = -0,324$ ,  $p = 0,039$ ) и повышением цифр 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 продолжительным гипертоническим анамнезом ( $r = 0,353$ ;  $p = 0,026$ ).

В 1-й группе в многофакторную регрессионную модель вошли показатели ИММЛЖ, ИМТ, ЛПВП  $\leq 1$  ммоль/л и уровень глюкозы. Был выявлен один значимый фактор, влияющий на относительную длину теломер – ИММЛЖ. Увеличение ИММЛЖ на  $1 \text{ г/м}^2$  ассоциировалась с уменьшением относительной длины теломер на  $-0,01$  [ $-0,03$ ;  $0,00$ ] ед. ( $p = 0,019$ ) при неизменных значениях других предикторов модели: ИМТ, уровня ЛПВП  $\leq 1$  ммоль/л и глюкозы. Последние три показателя являются значимыми в общей многофакторной модели, хотя статистической достоверности получено не было. Вероятно, необходим больший размер выборки.

Во 2-й группе на основании многофакторного регрессионного анализа выявлены значимые предикторы относительной длины теломер: офисное САД, ударный объем (УО) и креатинин. 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 УО на 1 мл ассоциируется с уменьшением размера теломер на  $-0,04$  [ $-0,08$ ;  $0,01$ ] ед. ( $p = 0,016$ ), 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.

На основании имеющихся литературных данных о критериях СРСС, а также факторов, влияющих на них [Троицкая Е. А., 2017; Adams J. M., 2004; Cherkas L. F., 2007; Nilsson M. P., 2008; 2015; Niiranen T. J., 2017], и исходя из частоты встречаемости основных клинико-лабораторных проявлений СРСС, нами

были выделены основные и дополнительные критерии диагностики данного синдрома. К основным критериям были отнесены: молодой возраст дебюта АГ и 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  $25 \text{ кг/м}^2$ , дислипидемия (ОХС  $\geq 4,9 \text{ ммоль/л}$ , или ХС ЛПНП  $\geq 1,8 \text{ ммоль/л}$  или повышение ТГ  $\geq 1,7 \text{ ммоль/л}$  или снижение ХС ЛПВП  $\leq 1 \text{ ммоль/л}$ ), повышение хотя бы одного провоспалительного цитокина (ИЛ-1Ra, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18) или снижение уровня противовоспалительного ИЛ-10, ТКИМ  $> 0,9 \text{ мм}$ , нарушение гликемии натощак (глюкоза венозной плазмы  $6,1\text{--}6,9 \text{ ммоль/л}$ ), 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 двух основных (один из которых обязательно или увеличение СЛСИ, или укорочение относительной длины теломер) и трех дополнительных признаков или наличие всех основных признаков можно считать характерным для СРСС, учитывая возрастные характеристики обследованных пациентов. Пациенты 1-й группы были разделены на две подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия СРСС. Первую (1-ю) подгруппу (лица с наличием СРСС) составили 43 человека, 2-ю подгруппу (лица без СРСС) составили 16 человек. Среди основных критериев СРСС в 1-й подгруппе укорочение относительной длины теломер определялось 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 ( $p < 0,001$ ). 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, раннее поседение и алопеция ( $p < 0,026$ ).

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 3).

Таблица 3 – Характеристика больных молодого и среднего возраста в зависимости от наличия или отсутствия синдрома раннего сосудистого старения

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 манифестации 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 ≤ 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*
ИМТ более 25 кг/м <sup>2</sup> , 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
Примечание: * – Статистически значимое различие показателей.			

На основании многофакторного регрессионного анализа с исключением зависимых предикторов, выявлены независимые статистически значимые предикторы СРСС: СЛСИ ( $p = 0,011$ ) и укороченные теломеры ( $p = 0,035$ ). Увеличение СЛСИ на 1 ед. повышает шансы СРСС в 5,09 [1,78; 24,37] раз, 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.

## 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 (матричная 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Нилсон, П. М. Раннее сосудистое старение. Современное состояние проблемы / П. М. Нилсон, Д. А. Яхонтов, **Ю. О. Останина** // **Сибирский научный медицинский журнал**. – 2016. – № 5. – С. 6–13.

2. Клиническая характеристика и проявления мультифокального атеросклероза у больных ИБС различных возрастных групп / Д. А. Яхонтов [и др. ; в том числе **Ю. О. Останина**] // **Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний**. – 2017. – Т 6, №4. – С. 36–43.

3. **Останина, Ю. О.** Длина теломер у больных ишемической болезнью сердца различных возрастных групп / **Ю. О. Останина**, Д. А. Яхонтов // **Вестник современной клинической медицины**. – 2018. – Т. 11, вып. 1. – С. 44–49.

4. Яхонтов, Д. А. Синдром раннего сосудистого старения у больных артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца молодого и среднего возраста / А. А. Яхонтов, **Ю. О. Останина** // **Медицинский алфавит**. – 2018. – Т. 1, № 10. – С. 17–20.

5. Маркеры сосудистого старения и проявления мультифокального атеросклероза у больных ИБС разных возрастных групп / **Ю. О. Останина** [и др.] // 5-й съезд терапевтов Сибири и Дальнего Востока : сборник тезисов. – Новосибирск, 2016. – С. 90–91.

6. Яхонтов, Д. А. Клинические проявления мультифокального атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией разных возрастных групп / Д. А. Яхонтов, Л. Д. Хидирова, **Ю. О. Останина** // Артериальная гипертония 2017 как междисциплинарная проблема : тезисы 13-го Всероссийского форума. – Уфа, 2017. – С. 72.

7. **Останина, Ю. О.** Современный взгляд на пациентов с ишемической болезнью сердца молодого и среднего возраста / **Ю. О. Останина**, Д. А. Яхонтов // Будущее – за пациентоориентированной кардиологией : материалы 7-го съезда кардиологов Сибирского федерального округа совместно; Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани : материалы 7-й Всероссийской научно-практической конференции. – Омск, 2017. – С.111–113.

8. Яхонтов, Д. А. Маркеры раннего сосудистого старения и проявления мультифокального атеросклероза у больных ИБС различных возрастных групп / Д. А. Яхонтов, **Ю. О. Останина** // Российский национальный конгресс кардиологов. – Санкт-петербург, 2017. – С. 493.

9. Яхонтов, Д. А. Длина теломер у больных стабильной стенокардией напряжения в различных возрастных группах / Д. А. Яхонтов, **Ю. О. Останина** // 12-й Национальный конгресс терапевтов : тезисы. – Москва, 2017. – С 80-81.

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АГ	артериальная гипертензия
АКШ	аортокоронарное шунтирование
БРА	блокаторы рецепторов ангиотензина
БЦА	брахиоцефальные артерии
ИА	индекс аугментации
иАПФ	ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИЛ-1	интерлейкин 1
ИЛ 1 $\beta$	интерлейкин 1 $\beta$
ИЛ-6	интерлейкин 6
ИЛ-8	интерлейкин 8
ИЛ-17	интерлейкин 17
ИЛ-18	интерлейкин-18
ИММЛЖ	индекс массы миокарда левого желудочка
ИМ	инфаркт миокарда

ИМТ	индекс массы тела
ИФА	иммуноферментный анализ
КАГ	коронарная ангиография
ЛКА	левая коронарная артерия
ЛПИ	лодыжечно-плечевой индекс
ММП-9	матричная металлопротеиназа-9
МФА	мультифокальный атеросклероз
ОХС	общий холестерин
СЛСИ	сердечно-лодыжечный сосудистый индекс
СРСС	синдром раннего сосудистого старения
СРБ	С-реактивный белок
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ССН	стабильная стенокардия напряжения
ТГ	триглицериды
ТКИМ	толщина комплекса интима-медиа
ФК	функциональный класс
ХС ЛПВП	липопротеиды высокой плотности
ХС ЛПНП	липопротеины низкой плотности