

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

На правах рукописи

Останина Юлия Олеговна

**ФЕНОТИПЫ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА  
С ПОГРАНИЧНЫМИ СТЕНОЗАМИ КРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ**

3.1.20. Кардиология

Диссертация на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Научный консультант:  
доктор медицинских наук, профессор  
Яхонтов Давыд Александрович

Новосибирск – 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                                                                                                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ВВЕДЕНИЕ. ....                                                                                                                                            | 5  |
| ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ....                                                                                                                            | 21 |
| 1.1 Стабильная ишемическая болезнь сердца. Динамика представлений от Вильяма Гебердена до наших дней. Распространенность. Факторы риска. ...              | 21 |
| 1.2 Пограничные стенозы коронарных артерий. Трудности диагностики. ...                                                                                    | 24 |
| 1.3 Стабильная ишемическая болезнь сердца и хронические коронарные синдромы. Аспекты терминологии. ....                                                   | 27 |
| 1.4 Биомаркеры системного воспаления и маркеры стабильности атеросклеротической бляшки при ишемической болезни сердца. ....                               | 28 |
| 1.5 Фенотипы метаболически здорового и метаболически нездорового ожирения. Влияние на кардио-васкулярный риск у больных ишемической болезнью сердца. .... | 32 |
| 1.6 Стабильная ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет. ....                                                                                         | 36 |
| 1.7 Мультифокальный атеросклероз как критерий тяжести и прогноза у больных стабильной ишемической болезнью сердца. ....                                   | 39 |
| 1.8 Когнитивные функции у больных стабильной ишемической болезнью сердца в различных клинических ситуациях. ....                                          | 43 |
| 1.9 Генетические маркеры и микро-РНК в патогенезе и оценке прогноза ишемической болезни сердца. ....                                                      | 47 |
| 1.10 Синдром раннего сосудистого старения у больных стабильной ишемической болезнью сердца. ....                                                          | 51 |
| ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. ....                                                                                                              | 57 |
| 2.1 Критерии включения и невключения. Этапы исследования. ....                                                                                            | 57 |
| 2.2 Клиническая характеристика пациентов в исследовании. Дизайн исследования. ....                                                                        | 58 |
| 2.2.1 Клиническая характеристика пациентов ретроспективной части исследования. ....                                                                       | 59 |
| 2.2.2 Клиническая характеристика пациентов группы активного наблюдения. ....                                                                              | 60 |

|                                                                                                                                                                                                                                      |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 2.3 Методы обследования больных. ....                                                                                                                                                                                                | 62  |
| 2.3.1 Общеклинические методы обследования. ....                                                                                                                                                                                      | 62  |
| 2.3.2 Лабораторные методы исследования. ....                                                                                                                                                                                         | 62  |
| 2.3.3 Инструментальные методы обследования. ....                                                                                                                                                                                     | 70  |
| 2.3.4 Статистический анализ материала. ....                                                                                                                                                                                          | 77  |
| ГЛАВА 3 КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ БОЛЬНЫХ<br>СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С<br>ПОГРАНИЧНЫМИ СТЕНОЗАМИ КРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ В<br>ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФЕНОТИПА. (РЕТРОСПЕКТИВНАЯ И<br>ОПИСАТЕЛЬНАЯ ЧАСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ). .... | 83  |
| ГЛАВА 4 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ<br>СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С<br>ПОГРАНИЧНЫМИ СТЕНОЗАМИ КРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ГРУППЫ<br>АКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФЕНОТИПА. ....                                    | 100 |
| 4.1 Биохимические показатели и маркеры системного воспаления. ....                                                                                                                                                                   | 100 |
| 4.2 Толщина эпикардальной жировой ткани у больных стабильной<br>ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных<br>артерий. ....                                                                                     | 106 |
| 4.3 Экспрессия микро-РНК у больных стабильной ишемической болезнью<br>сердца с пограничными стенозами коронарных артерий. ....                                                                                                       | 119 |
| 4.4 Мультифокальный атеросклероз у больных стабильной ишемической<br>болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий. ....                                                                                               | 123 |
| ГЛАВА 5 КОГНИТИВНАЯ ФУНКЦИЯ И<br>ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫЙ СПЕКТР У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ<br>ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ПОГРАНИЧНЫМИ<br>СТЕНОЗАМИ КРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ. ....                                                                | 135 |
| ГЛАВА 6 СОСУДИСТАЯ ЖЕСТКОСТЬ, ОТНОСИТЕЛЬНАЯ ДЛИНА<br>ТЕЛОМЕР И СИНДРОМ РАННЕГО СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ У<br>БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С<br>ПОГРНАИЧНЫМИ СТЕНОЗАМИ КРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ. ....                          | 142 |

|                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------|-----|
| ГЛАВА 7 ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ АЛГОРИТМ                                |     |
| ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СИНДРОМА РАННЕГО СОСУДИСТОГО                        |     |
| СТАРЕНИЯ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ                  |     |
| СЕРДЦА С ПОГРАНИЧНЫМИ СТЕНОЗАМИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ                  |     |
| С РАЗЛИЧНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ФЕНОТИПАМИ.....                           | 162 |
| ОБСУЖДЕНИЕ.....                                                     | 175 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....                                                     | 202 |
| ВЫВОДЫ.....                                                         | 205 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....                                      | 208 |
| ОГРАНИЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....                                       | 209 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....                                              | 210 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....                                              | 214 |
| СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.....                               | 264 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ А (справочное) Таблицы по результатам проверки           |     |
| нормальности и гомоскедастичности, по коэффициентам корреляции..... | 272 |

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность избранной темы

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), несмотря на активное развитие как медикаментозных, так и хирургических методов лечения, остается основной причиной инвалидизации и смертности у лиц трудоспособного возраста [27, 49, 105]. Понятие «ИБС» включает в себя острые преходящие (нестабильные) и хронические (стабильные) состояния, однако известно, что больные с установленным диагнозом стабильной стенокардии умирают в 2 раза чаще, чем лица без этого диагноза [106]. Среди больных ИБС большой интерес представляет группа пациентов с пограничными стенозами коронарных артерий (КА). В соответствии с Европейскими рекомендациями по реваскуляризации миокарда, к таковым относится сужение просвета КА в диапазоне 40–90 % при отсутствии указаний на наличие ишемии миокарда по данным неинвазивных исследований [299]. «Золотым стандартом» определения гемодинамической значимости стеноза КА является оценка фракционного резерва кровотока (ФРК) [299]. Однако гемодинамическая значимость сужения, определенная по данным ФРК как его значение менее 0,8, слабо коррелирует с визуальной оценкой сужения по диаметру сосуда. По данным исследования FAME только 35 % стенозов, оцененных визуально как 50–70 %, оказались гемодинамически значимыми. В подгруппе визуальной оценки сужения в диапазоне 71–90 % около 20 % стенозов оказались незначимыми. Только в случае визуальной оценки стеноза > 90 % по диаметру достигалось достаточное соответствие данным его гемодинамической оценки (около 96 % совпадений) [129, 299]. На сегодняшний день рутинное определение ФРК ограничено в связи с экономическими и временными затратами на проведение процедуры, а также с противопоказаниями к введению аденозина [175, 181, 281]. Поэтому в реальной клинической практике по-прежнему чаще используется анатомическая оценка пограничных стенозов КА в процессе проведения КАГ для решения вопроса о целесообразности реваскуляризации.

Несмотря на то, что стеноз КА может не достигать хирургического уровня, данная категория пациентов также подвержена риску развития инфаркта миокарда (ИМ) [106, 317]. Вот почему особый интерес в прогнозировании ухудшения течения ИБС представляет определение стабильности атеросклеротической бляшки (АСБ). Известно, что воспаление играет практически главную роль в развитии эрозии, трещины или надрыва фиброзной покрышки АСБ, что подтверждается значительной ее инфильтрацией воспалительными клетками [79]. Особое место в ряду воспалительных биомаркеров занимают высокочувствительный С-реактивный белок (вЧСРБ), провоспалительные и противовоспалительные цитокины, а также деструктивные матриксные металлопротеиназы (ММП) [79, 250, 272, 374]. Эпидемиологические исследования показывают, что высокий уровень циркулирующего цистатина С также связан с риском сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ИБС, и является независимым и высоко информативным маркером тяжести сердечно-сосудистых событий [91, 183, 184, 185].

Воспалительные маркеры тесно связаны с многими факторами кардиоваскулярного риска, например, с висцеральным ожирением. В настоящее время активно обсуждается целесообразность выделения группы пациентов с фенотипами метаболически здорового ожирения (МЗФО), не ассоциированного со значимыми метаболическими нарушениями, и метаболически нездорового ожирения (МНФО) [144, 238, 286]. Для определения влияния ожирения на кардио-васкулярный риск используется индекс висцерального ожирения (ИВО) [70, 390], который является показателем функции висцеральной жировой ткани и чувствительности к инсулину. В ряде исследований показано, что эпикардальное ожирение может рассматриваться как визуальный суррогатный маркер коронарного атеросклероза и его выраженности [19]. Тем не менее, патофизиологические механизмы, опосредующие связь эпикардального ожирения с развитием атеросклероза, и диагностическая ценность толщины эпикардального жира (тЭКЖ) в качестве инструмента стратификации

индивидуального риска пациентов с документированной ИБС нуждаются в уточнении.

Отдельного внимания заслуживает сочетание ИБС и сахарного диабета (СД) 2 типа, которое способствует прогрессированию атеросклероза и ишемии миокарда, усиливая тяжесть сердечно-сосудистой патологии. Сахарный диабет, как и артериальная гипертензия (АГ), является независимыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Наличие СД повышает риск развития ИБС в 2–4 раза, а АГ является облигатным фактором риска ССЗ при всех фенотипах ИБС, так как встречается у 95–99 % больных [115, 208, 365].

Принимая во внимание системный характер атеросклеротического процесса, трудно представить пограничные стенозы КА в качестве единственного манифестного проявления заболевания. В литературе представлены многочисленные сведения о мультифокальном атеросклеротическом поражении у больных ИБС, однако до конца не изучена распространенность и выраженность мультифокального атеросклероза (МФА) при различных фенотипах стабильной ИБС с пограничными стенозами КА [62, 107].

Поскольку атеросклероз является генерализованным процессом, интерес представляет и оценка когнитивной функции у данной когорты больных, так как по данным ряда источников наблюдается тенденция к ее снижению в зависимости от продолжительности течения ИБС [267, 368].

Для оценки прогноза течения ИБС предложен ряд генетических маркеров, таких как экспрессия отдельных типов микро-рибонуклеиновой кислоты (миР) и длина теломер [314, 315, 381]. В последние годы появились работы, посвящённые роли миР в прогрессировании коронарного атеросклероза. Однако сведения о взаимосвязи экспрессии отдельных миР со степенью тяжести и распространенностью атеросклероза КА противоречивы. Оценка длины теломер (ДТ) у больных ИБС рассматривается с позиции синдрома раннего сосудистого старения (СРСС) и может служить ранним диагностическим критерием его выявления. Однако данных, характеризующих вышеперечисленные генетические

маркеры у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА, в литературе представлено крайне мало.

Таким образом, большой интерес представляет изучение клинических, гемодинамических, метаболических и генетических показателей больных стабильной ИБС с наличием пограничных стенозов КА и различными фенотипами для определения значимых предикторов риска прогрессирования заболевания, поскольку разработка данной проблемы остается недостаточной.

### **Степень разработанности темы диссертации**

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается актуальной проблемой, активно изучаемой рядом ведущих отечественных и зарубежных специалистов: О. Л. Барбараш, С. А. Бойцовым, А. С. Галявич, В. В. Гафаровым, Д. В. Дупляковым, Р. С. Карповым, Ж. Д. Кобалавой, С. В. Недогода, Е. В. Шляхто, Г. А. Чумаковой, G. Montalescot, G. Marenzi, U. Sechtem, E. van der Wall, Y. Zhang, N. Townsend. Однако особенности течения ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий (КА) представлены в литературе значительно меньше, в работах исследователей С. П. Мироненко, А. М. Чернявского, Д. И. Даренского, Ч. Х. Хоанг, E. Barbato, G. G. Toth, N. P. Johnson, J. S. Lawton, J. Adjedj, хотя распространенность атеросклеротического процесса, высокая частота коморбидности и не всегда благоприятный прогноз требуют тщательного дальнейшего изучения

Наличие сопутствующего сахарного диабета, висцерального ожирения, мультифокального атеросклероза и их влияние на течение ИБС, связанное с высокой воспалительной активностью, нашло отражение в ряде работ ученых: О. Л. Барбараш, С. А. Бойцовым, В. В. Гафаровым, Д. В. Дупляковым, Р. С. Карповым, Ж. Д. Кобалавой, С. В. Недогода, Е. В. Шляхто, Г. А. Чумаковой, M. Viigimaa, A. K. Malakar, D. Choudhury, B. Halder, T. M. Powell-Wiley, P. Poirier, L. E. Burke, J. P. Després, P. Gordon-Larsen, C. J. Lavie, S. A. Lear, C. E. Ndumele, I. J. Neeland, P. Sanders, M. P. St-Onge, G. Montalescot, G. U. Marenzi Sechtem, E. van der Wall, Y. Zhang, N. Townsend.



Активно изучается экспрессия различных микро-РНК как перспективных диагностических и терапевтических агентов у больных ИБС учеными: И. Ф. Гареева, Э. Р. Хасановой, А. Т. Бейлерли, Н. Г. Кукава, Р. М. Шахнович, Г. Ж. Осьмак, Н. М. Баулиной, Н. А. Матвеевой, О. О. Фаворовой, Н. У. Abdallah, R. Hassan, A. Fareed, M. Abdelgawad, S. A. Mostafa, E. A. Mohammed, Z. Q. Jin, D. Roy, A. Modi, M. Khokhar, S. Sankanagoudar, D. Yadav, S. Sharma, P. Purohit, P. Sharma, Y. Xiao, J. Zhao, J. P. Tuazon, C. V. Borlongan, G. Yu.

Когнитивная функция, частота тревоги и депрессии у пациентов с ИБС в целом также хорошо описаны в работах: В. В. Гафарова, Ф. И. Белялова, А. Н. Репина, М. Е. Стаценко, И. А. Тыщенко, И. В. Осиповой, L. Askin, J. Braz, K. E. Uzel, O. Tanrıverdi, V. Kavalcı, O. Yavcin, S. Turkmen, – но требуют более детального изучения у пациентов с ИБС и пограничными стенозами коронарных артерий.

Особое внимание уделяется изучению синдрома раннего сосудистого старения, в основе которого лежит эффект повышенной жесткости сосудистой стенки и его влияния на функциональное состояние сосудов. В работах: И. Д. Стражеско, О. П. Ротарь, О. М. Драпкиной, С. В. Недогоды, Ж. Д. Кобалавой., Д. А. Яхонтова, P. M. Nilsson, S. Laurent, M. O'Rourke, E. Barbu, P. Boutouyrie, Y. Wang, – показана связь биологического возраста и жесткости сосудистой стенки с атеросклерозом, ИБС, ожирением, сахарным диабетом. Актуальность и недостаточная разработанность данной проблемы ввиду наблюдающегося роста частоты кардиоваскулярной патологии в молодом и среднем возрасте явились основой для планирования настоящего диссертационного исследования.

### **Цель исследования**

Выявить клинические фенотипы больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий, провести комплексный анализ клинических, метаболических, генетических, ангиографических показателей и обосновать значимость своевременной диагностики и прогнозирования синдрома раннего сосудистого старения.

### **Задачи исследования**

1. Выявить наиболее частые клинические фенотипы стабильной ишемической болезни сердца с пограничными стенозами коронарных артерий посредством ретроспективного анализа.
2. Оценить и сопоставить особенности клинического течения стабильной ишемической болезни сердца с пограничными стенозами коронарных артерий и различными клиническими фенотипами.
3. Оценить уровень маркеров системного воспаления и стабильности атеросклеротической бляшки.
4. Изучить особенности метаболических показателей, их корреляционные взаимосвязи, толщину эпикардальной жировой ткани.
5. Оценить экспрессию отдельных микро-РНК и их корреляционные взаимосвязи.
6. Изучить характер поражения коронарного русла по данным коронароангиографии и выявить частоту мультифокального атеросклероза.
7. Оценить когнитивную функцию, включая состояния тревоги и депрессии, с помощью унифицированных опросников.
8. Определить показатели сосудистой жесткости и выявить частоту синдрома раннего сосудистого старения с учетом относительной длины теломер и соотношения биологического и паспортного возраста больных.
9. Разработать персонифицированный алгоритм прогнозирования синдрома раннего сосудистого старения как фактора риска коронарного атеросклероза у больных с различными фенотипами стабильной ишемической болезни сердца с пограничными стенозами коронарных артерий.

### **Научная новизна**

На основании ретроспективного анализа впервые выявлены наиболее частые клинические фенотипы стабильной ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий: фенотип стабильной ишемической болезни сердца без

сахарного диабета и ожирения, фенотип стабильной ИБС с сахарным диабетом, фенотип стабильной ИБС и метаболически нездоровым фенотипом ожирения.

Определены клинические особенности стабильной ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий и метаболическими нарушениями (ИБС с сахарным диабетом, ИБС с метаболически нездоровым фенотипом ожирения), к которым относятся более длительный гипертонический анамнез, ранний возраст дебюта артериальной гипертензии, низкий контроль артериального давления, высокий класс стенокардии напряжения и высокий средний балл сцинтиграфии миокарда.

Показано, что пациенты стабильной ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий и сахарным диабетом отличались более низким уровнем проатерогенного апополипротеина В, что, вероятно, связано с частым приемом статинов.

Оценка показателей системного воспаления (цитокины, высокочувствительный С-реактивный белок), а также фактора роста эндотелия сосудов выявила противоречивые для больных стабильной ИБС и сахарным диабетом изменения, которые сочетались с высоким уровнем и высокой частотой повышения кардиопротективного ИЛ-10, снижением уровня моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 как одного из основных показателей тяжести атеросклеротического поражения и повышением уровня фактора роста эндотелия сосудов как маркера васкулогенеза, что указывает на преобладание кардиопротективных и адаптивных механизмов у больных данного клинического фенотипа. Уровни цистатина-С и NT-proBNP не выявили закономерных изменений у пациентов ишемической болезнью сердца различных клинических фенотипов.

Впервые проведена оценка толщины эпикардальной жировой ткани как маркера висцерального ожирения у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий. Выявлено, что ее наиболее высокие значения характерны для фенотипа стабильной ИБС с сахарным диабетом и ИБС с метаболически нездоровым фенотипом ожирения, но частота ее увеличения не

имела значимых различий между фенотипами. Наиболее значимые корреляционные взаимосвязи толщины эпикардальной жировой ткани обнаружены с возрастом пациентов, возрастом манифестации АГ и ИБС. Регрессионный анализ и построение многофакторной модели выявили наиболее значимые предикторы увеличения толщины эпикардальной жировой ткани при различных клинических фенотипах пациентов.

Впервые проведена оценка выраженности экспрессии отдельных микро-РНК. Так, наибольший уровень экспрессии микро-РНК-208a, свидетельствующий об активном сердечном ремоделировании, обнаружил в группе больных ИБС с метаболически нездоровым фенотипом ожирения. При всех клинических фенотипах стабильной ИБС были прослежены множественные корреляционные взаимосвязи различных микро-РНК с возрастом дебюта сердечно-сосудистых заболеваний, липидами крови, провоспалительными цитокинами, показателями жесткости сосудистой стенки, длиной теломер и другими факторами.

Показано, что пациенты различных фенотипов значимо не различались по количеству пораженных коронарных артерий по данным коронароангиографии. Частота мультифокального атеросклероза была значимо выше у больных с фенотипами ИБС с сахарным диабетом и ИБС с метаболически нездоровым фенотипом ожирения в сравнении с больными ИБС без сахарного диабета и ожирения. В качестве значимых предикторов мультифокального атеросклероза у больных различных фенотипов выявлены возраст, количество пораженных коронарных артерий, вЧСРБ, значения артериального давления.

Проведенная оценка когнитивного статуса больных стабильной ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий в зависимости от клинического фенотипа выявила максимальный средний балл депрессии и частое наличие субклинической депрессии по шкале HADS у пациентов с фенотипом ИБС с сахарным диабетом.

Впервые проведенная оценка жесткости сосудистой стенки у пациентов с ИБС и пограничными стенозами коронарных артерий обнаружила максимальные

значения скорости распространения пульсовой волны и сердечно-сосудистого индекса как маркеров жесткости сосудов у пациентов с фенотипом ИБС с сахарным диабетом. При этом же фенотипе была наибольшая частота укорочения теломер по сравнению с пациентами других клинических фенотипов и наименьшие значения в сочетании с наибольшей частотой коэффициента «паспортный/биологический» возраст  $< 1$ , что свидетельствует о преобладании биологического возраста над паспортным.

Впервые определена частота синдрома раннего сосудистого старения у пациентов с ИБС и пограничными стенозами коронарных артерий с различными клиническими фенотипами по предложенным ранее основным и дополнительным критериям. Доказано, что синдром раннего сосудистого старения встречается значимо чаще среди пациентов с фенотипом ИБС с сахарным диабетом. На основании проведенного многофакторного регрессионного анализа предложены персонифицированные алгоритмы прогнозирования синдрома раннего сосудистого старения у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий при наиболее часто встречаемых клинических фенотипах.

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

Выделение наиболее частых клинических фенотипов больных стабильной ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий и определение клинических особенностей каждого фенотипа позволяют расширить имеющиеся представления о течении заболевания.

Выявленные особенности липидного спектра в группах больных с различными клиническими фенотипами ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий могут быть использованы для оценки эффективности проводимой гиполипидемической терапии.

Анализ амбулаторного этапа проведенной медикаментозной терапии позволил выявить ее дефекты и сделать заключение о ее недостаточной эффективности.

Лабораторные маркеры активности воспалительного процесса свидетельствуют о его системном характере в формировании всех клинических фенотипов стабильной ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий.

Сравнение частоты мультифокального атеросклероза при различных клинических фенотипах показало, что у большинства больных ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий, прежде всего у больных ИБС с сахарным диабетом и ИБС с метаболически нездоровым фенотипом ожирения, заболевание является проявлением системного атеросклеротического процесса, что требует полноценного обследования для выявления поражения сосудов других бассейнов.

Выявленные когнитивные нарушения у больных ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий, более значимые при сочетании заболевания с сахарным диабетом, свидетельствуют о необходимости оценки когнитивного статуса с использованием унифицированных опросников.

У больных с фенотипом ИБС и сахарным диабетом большая выраженность жесткости сосудистой стенки, высокая частота укорочения теломер, преобладание биологического возраста над паспортным свидетельствуют о более частом наличии синдрома раннего сосудистого старения в данной группе пациентов по сравнению с больными стабильной ИБС других клинических фенотипов.

Предложенные персонифицированные алгоритмы прогнозирования синдрома раннего сосудистого старения у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий с различными клиническими фенотипами могут быть использованы для профилактических мероприятий.

### **Методология и методы диссертационного исследования**

Основой проведения настоящего исследования явились данные результатов клинических исследований отечественных и зарубежных авторов в области изучения ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий.

Для решения поставленных задач проведено клиническое, антропометрическое, лабораторное и инструментальное обследование

459 больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер».

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

1. На основании ретроспективного анализа выявлены наиболее частые клинические фенотипы стабильной ишемической болезни сердца с пограничными стенозами коронарных артерий: фенотип стабильной ишемической болезни сердца без сахарного диабета и ожирения, фенотип стабильной ишемической болезни сердца с сахарным диабетом, фенотип стабильной ишемической болезни сердца с метаболически нездоровым фенотипом ожирения.

2. Тяжелая клиническая картина стабильной ишемической болезни сердца с пограничными стенозами коронарных артерий в сочетании с сахарным диабетом и с метаболически нездоровым фенотипом ожирения проявлялась более длительным анамнезом артериальной гипертензии, большей частотой Q-негативного инфаркта миокарда, стенокардии напряжения 3-го функционального класса и большим средним баллом сцинтиграфии миокарда

3. Маркеры системного воспаления, эндотелиальной функции и фиброза выявили разнонаправленные изменения у пациентов различных фенотипов: при стабильной ишемической болезни сердца без ожирения и сахарного диабета были наибольшие значения высоко чувствительного С-реактивного белка и фактора некроза опухоли-альфа; при стабильной ишемической болезни сердца с сахарным диабетом 2 типа – уровень и частота повышения кардиопротективного интерлейкина-10 и уровень фактора роста эндотелия сосудов были выше, а уровень моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 как одного из основных показателей тяжести атеросклеротического поражения был ниже.

4. Толщина эпикардальной жировой ткани – маркера висцерального ожирения – была наиболее высокой у больных с фенотипом стабильной ишемической болезни сердца и сахарным диабетом с пограничными стенозами коронарных артерий; значимые корреляционные взаимосвязи толщины

эпикардиальной жировой ткани обнаружены с возрастом пациентов и возрастом манифестации артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца; предикторы увеличения толщины эпикардиальной жировой ткани у больных с различными клиническими фенотипами стабильной ишемической болезни сердца различались в зависимости от фенотипа

5. Группа больных стабильной ишемической болезнью сердца с фенотипом метаболически нездорового ожирения характеризовалась максимальной экспрессией микро-РНК-208а, связанной с сердечным ремоделированием; всем фенотипам свойственны множественные корреляционные взаимосвязи различных микро-РНК с возрастом дебюта сердечно-сосудистых заболеваний, липидами, провоспалительными цитокинами, показателями жесткости сосудистой стенки, длиной теломер и другими параметрами.

6. Ишемическая болезнь сердца с пограничными стенозами коронарных артерий характеризуется мультифокальным атеросклерозом, частота которого значимо выше при клиническом фенотипе стабильной ишемической болезни сердца с пограничными стенозами коронарных артерий с сахарным диабетом и с метаболически нездоровым фенотипом ожирения; предикторами мультифокального атеросклероза у больных различных фенотипов являлись возраст, количество пораженных коронарных артерий, высоко чувствительный С-реактивный белок, цифры артериального давления.

7. Когнитивные нарушения у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий проявлялись максимальным средним баллом депрессии по госпитальной шкале тревоги и депрессии у пациентов с фенотипом стабильной ишемической болезни сердца с сахарным диабетом и наибольшей частотой у них же субклинической депрессии.

8. Фенотип ишемической болезни сердца с сахарным диабетом характеризуется наиболее выраженной жесткостью сосудистой стенки, наибольшей частотой укорочения теломер и наименьшими значениями в сочетании с наибольшей частотой коэффициента «паспортный/биологический»



возраст  $< 1$ , что согласуется с преобладанием у них синдрома раннего сосудистого старения.

9. Для выявленных клинических фенотипов больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий предложены персонифицированные прогностические алгоритмы синдрома раннего сосудистого старения.

### **Степень достоверности**

Объектом исследования были больные стабильной ишемической болезнью сердца. Достоверность полученных результатов подтверждается достаточной мощностью выборки (459 человек). Для объективизации полученных результатов применялись современные и адекватные методы лабораторного и инструментального исследования. Все статистические расчёты проводились в программе IDE RStudio (версия 2023.09.1 Build 494 © 2009-2024 Posit Software, PBC, США, URL <https://posit.co/download/rstudio-desktop/>) на языке R (версия 4.1.3 (2022-03-10), Австрия, URL <https://www.R-project.org/>) с пакетами программ для обработки таблиц dplyr (версии 1.0.8), для работы с бинарными данными binom (версии 1.1–1.1), графики строились с помощью пакета ggplot2 (версия 3.5.0 © Posit Software, PBC, США, URL <https://ggplot2.tidyverse.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 работы**

Основные результаты, изложенные в диссертационном исследовании, доложены и обсуждены на: Российских национальных конгрессах кардиологов (Екатеринбург, 2019; Казань, 2020, 2022; Санкт Петербург, 2021; Москва, 2023), 11-й Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии. Спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2022), Всероссийской научно-практической конференции «Профилактика сердечно-сосудистых и

респираторных заболеваний» (Новосибирск, 2020), 1-й научно-практической конференции АтероСамара (Самара, 2024), областных научно-практических конференциях «Современные подходы к лечению сердечно-сосудистых заболеваний» (Новосибирск, 2021, 2022), областной научно-практической конференции «Внесердечные проблемы кардиологических пациентов» (Новосибирск, 2024).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы профилактики, диагностики и лечения внутренних болезней» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2024).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по теме: «Клинико-морфологические, молекулярно-биологические и эпигенетические основы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов и коморбидных состояний в терапевтической клинике», номер государственной регистрации 121061700029-5.

### **Внедрение результатов исследования**

Материалы диссертации внедрены в клиническую практику ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер» и ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2». Полученные данные используются при обучении студентов и врачей на кафедре фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины и кафедре факультетской терапии им. проф. Г. Д. Залесского ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликованы 22 научные работы, в том числе 1 свидетельство о регистрации программы для ЭВМ и 13 статей в научных

журналах и изданиях, включенных 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, из них 5 статей в журналах категории K1 и 8 статей в журналах категории K2, входящих в список изданий, распределенных по категориям K1, K2, K3, в том числе 7 статей в журналах, которые входят в международные реферативные базы данных и систем цитирования Scopus и PubMed.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 289 страницах машинописного текста и состоит из введения, 7 глав, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 403 источниками, из которых 281 – в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 34 таблиц и 22 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 на базе ФГБУН Института вычислительной математики и математической геофизики Сибирского отделения РАН совместно со старшим научным сотрудником, заведующим лабораторией численного анализа стохастических дифференциальных уравнений канд. физ.-мат. наук В. Л. Лукиновым. Исследование по измерению жесткости сосудистой стенки с использованием сфигмоманометра VaSera VS-1500N производства FUKUDA DENSHI (Япония) выполнено лично автором. Определение толщины эпикардиальной жировой ткани проводилось на базе ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер» совместно с заведующим отделением функциональной диагностики Т. Г. Цибиной. Выделение геномной

ДНК и определение относительной длины теломер выполнено на базе ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» совместно со старшим научным сотрудником, заведующим сектором молекулярной нейробиологии стресса, канд. биол. наук Н. П. Бондарь. Определение концентрации цитокинов, фактора роста эндотелия сосудов, аполипопротеина А1, аполипопротеина В, экспрессии микро-РНК выполнялось на базе АО «Вектор-Бест». Определение уровня матричной металлопротеиназы-9 проводилось на базе ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер».

## ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### **1.1 Стабильная ишемическая болезнь сердца. Динамика представлений от Вильяма Гебердена до наших дней. Распространенность. Факторы риска**

История предметного изучения стенокардии берет начало с работ Леонардо да Винчи, описавшего анатомию КА в 1511 году, однако функциональная концепция коронарной микроциркуляции была обоснована в 1649 году после выхода манускрипта «De Circulo Sanguinis in Corde» [236]. В 1772 году Геберден предложил термин «Грудная жаба» для характеристики синдрома, сочетающего удушье и тревогу, особенно при физических нагрузках [236]. Вскоре при изучении патоморфологической картины умерших пациентов с симптомами «грудной жабы» была обнаружена тесная взаимосвязь заболевания с поражением КА [310].

Несмотря на все достижения современной медицины в лечении ССЗ, последние занимают лидирующее место в списке десяти основных причин смертности населения и обуславливают 57 % всех смертельных исходов, причем почти в 20 % случаев умирают люди трудоспособного возраста [27, 49, 120]. Смертность от всех форм ИБС в Российской Федерации превышает таковую в США в 2,6 раза у мужчин и в 2,2 раза у женщин; в группе относительно молодых умерших (30–49 лет) она возрастает в 5,6 раза у мужчин и, напротив, снижается в 1,6 раза у женщин [105, 155]. Средний возраст умерших составляет  $(73,6 \pm 12,5)$  года (мужчины  $68,8 \pm 10,5$ , женщины  $78,4 \pm 12,5$ ;  $p < 0,0001$ ) [46]. Ежегодная смертность от ИБС среди населения России составляет 27 %, при этом 42 % умирают в трудоспособном возрасте, а с установленным диагнозом стабильной стенокардии в 2 раза чаще, чем без него [106].

Согласно данным эпидемиологического многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ, распространенность ИБС в популяции 25 лет–64 года составляет около 8 % и не зависит от наличия сопутствующих заболеваний и пола (мужчины – 7,8 %, женщины – 7,9 %) [20].

Из 650 участников исследования Ю. И. Рагино и соавт. (2019), касающегося эпидемиологии ИБС в Новосибирске, установленная ИБС была выявлена у 3,8 %, вероятная – у 6,1 % человек. Результаты регрессионного анализа показали, что относительный риск развития вероятной ИБС в общей популяции выше у лиц с низким уровнем ХС ЛПВП (ОШ 2,136;  $p = 0,023$ ), у курящих (ОШ 1,925;  $p = 0,048$ ) и у лиц с АГ (ОШ 2,235;  $p = 0,023$ ). Относительный риск развития ИБС в общей популяции независимо от других факторов ассоциирован с более низким уровнем ХС ЛПВП (ОШ 0,180;  $p = 0,039$ ) и с более высокими значениями САД (ОШ 1,026;  $p = 0,019$ ) [82].

Однако встречаются данные о связи между чрезмерно высоким уровнем ХС ЛПВП и повышением риска сердечно-сосудистых событий [239]. Эти данные носят ограниченный характер и требуют критической оценки и дальнейшего исследования.

Результаты проекта BO3 MONICA (Multinational MONItoring of Trends and Determinants in CArdiovascular Disease) показали значительную вариабельность распространенности ИБС и ее отдельных форм как у населения разных стран, так и внутри одного государства, причем такая закономерность была обусловлена не только гендерными характеристиками обследованных, но и их возрастом, социальным статусом, этнической принадлежностью, экологическими факторами и др. [261].

Несомненно, контроль факторов риска является основополагающим механизмом профилактики ИБС, однако сложность данного контроля во многом обусловлена низкой осведомленностью населения. Имеются данные о гендерных различиях в осведомленности о факторах риска ССЗ, и ИБС в частности, среди европейского населения. Женщины отличаются более низкой осведомленностью о месте ИБС как ведущей причиной смертности от ССЗ, а также о многих факторах сердечно-сосудистого риска [216]. Низкий уровень осведомленности по данному вопросу сам по себе может рассматриваться в качестве фактора риска ИБС и неблагоприятного исхода [43, 106].

Ишемическая болезнь сердца в основном обусловлена атеросклеротическими

изменениями КА. Атеросклероз включает в себя такие коррелирующие между собой механизмы как дислипидемия, воспаление, ремоделирование сосудов, тромбоз, эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс и генетические факторы. А к факторам риска развития ИБС относят АГ, нарушение липидного обмена, сахарный диабет, хроническую болезнь почек, возраст, пол, образ жизни, курение, недостаточное питание, ожирение, семейный анамнез и нарушение когнитивной функции, в частности депрессию [95, 115, 116, 118, 146, 353].

Кроме того, остается до конца не ясным вопрос о специфических факторах риска ИБС, связанных с полом. Существуют различия возрастных моделей риска у мужчин и женщин. Показано, что уровни ХС ЛПВП выше у женщин в пременопаузе, чем у мужчин того же возраста, что тесно связано с развитием и течением ИБС. Высокий уровень триглицеридов (ТГ) и АПО липопротеинов А имеют аналогичную взаимосвязь. Уровни ХС ЛПВП обратно пропорциональны заболеваемости и смертности от ИБС. Контроль веса, гликемии, массы тела, АД эффективен для снижения смертности от ССЗ [105, 316].

Все большее внимание уделяется генетическим маркерам развития и течения ИБС. Микро-РНК, теломеры, генный полиморфизм активно изучаются для более глубокого понимания механизмов ранней диагностики, определения прогноза и поиска новых терапевтических стратегий ИБС [90, 170, 283, 303].

Психосоциальные особенности признаны важными факторами риска ССЗ. Гафаровым В. В. и соавт. (2020) показано, что в возрасте 25–64 лет у женщин выше уровни тревожности, депрессии, жизненного истощения и враждебности, что указывает на более высокие показатели психосоциальных факторов, чем у мужчин, за исключением стресса на работе [78].

Увеличение частоты развития ИБС у лиц молодого возраста представляет собой важную социально-экономическую проблему из-за ранней утраты трудоспособности и ранней смертности. Больные, у которых ИБС манифестировала в молодом возрасте, отличаются от пожилых по структуре факторов риска, клиническим проявлениям и прогнозу заболевания [47, 82, 220]. От 85 % до 90 % больных ИБС в молодом возрасте имеют, как минимум, один

традиционный фактор риска развития ССЗ, однако структура факторов риска у молодых отличается от больных старших возрастных групп. Наиболее распространенный фактор риска, связанный с ранним развитием ИБС, – курение. Число курящих среди больных ИБС моложе 45 лет составляет от 60 % до 90 %. Два других фактора риска развития ССЗ, СД и АГ также являются распространенными у молодых пациентов с ИБС. Частота выявления гиперхолестеринемии у молодых пациентов с ИБС сходна с таковой у пожилых пациентов, однако молодым больным ИБС свойственны более низкие значения ХС ЛПВП и более высокие значения ТГ [47, 82, 220].

С учетом социально-экономического бремени, которое несут в себе ССЗ, и ИБС в частности, ВОЗ был принят план, направленный на сокращение числа случаев преждевременной смерти от ССЗ на 25 % к 2025 году [23].

## **1.2 Пограничные стенозы коронарных артерий. Трудности диагностики**

Отдельный интерес среди больных стабильной ИБС представляют пациенты с пограничным стенозом КА, который определяется примерно в 35–45 % случаев. При этом отсутствие гемодинамически значимого поражения КА не защищает пациентов от развития ИМ [44]. До 2018 года к пограничным поражениям относили сужения КА от 50 % до 70 % по данным коронароангиографии, а уже в Рекомендациях по реваскуляризации миокарда ЕОК 2018 г. к пограничным поражениям стали относить более широкий диапазон сужений – от 40 % до 89 % [42, 299]. Исходя из выраженности коллатерального кровообращения и адаптивных механизмов «ишемического preconditionирования», пограничные сужения КА могут быть как функционально незначимыми, так и функционально значимыми [171].

По данным Американского руководства ACC/AHA/SCAI 2021 г. [124] по реваскуляризации КА, для определения значимого стеноза и разработки стратегии реваскуляризации используется визуальная оценка тяжести стеноза  $\geq 50$  % для ствола левой КА и  $\geq 70$  % для остальных КА. Несмотря на то что длина поражения



может влиять на его физиологическую тяжесть (т. е. более протяженное умеренное поражение может привести к большей ишемии, чем очаговое тяжелое поражение), не существует стандартных предельных значений длины поражения, используемых для классификации тяжелого стеноза. По данным J. Adgej et al. (2017), ангиографически пограничный стеноз КА определяется как тяжесть стеноза диаметра от 40 % до 69 % и, как правило, требует дополнительного обследования для оценки функциональной значимости [391].

Несмотря на то что КАГ остается «золотым стандартом» диагностики ИБС, она обладает рядом ограничений, главное среди которых – отсутствие данных о гемодинамической тяжести сужений КА. Определение тяжести поражения КА по КАГ является весьма субъективным, и поэтому при выявлении пограничных сужений КА определить гемодинамическую значимость стенозов позволяют методы верификации ишемии миокарда. Отсутствие данных об ишемии миокарда перед реваскуляризацией у больных ИБС с пограничным поражением КА может негативно сказаться на отдаленных результатах лечения. Так, после операции КШ у пациентов с функционально незначимыми стенозами отмечается частая спонтанная окклюзия венозных шунтов в связи с выраженным конкурентным кровотоком по нативной КА [59]. По данным различных авторов, в течение первого года после аортокоронарного шунтирования окклюзия венозных и маммарных шунтов составляет 30 % и 8 % соответственно, а в отдаленном периоде (через 10 лет) окклюзия венозных шунтов составляет до 50 %. Госпитальная летальность после операции КШ с окклюзией венозных и маммарных шунтов достигает 9 % [191, 235, 276].

Отсутствие преимуществ хирургического лечения над оптимальной медикаментозной терапией было продемонстрировано в исследовании COURAGE (2007) [192], затем в исследовании ISCHEMIA (2019) [352]. В обоих исследованиях чрескожное вмешательство в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии в сравнении с оптимальной медикаментозной терапией не уменьшало риска смерти, ИМ или других сердечно-сосудистых осложнений. Эти же данные сохранились и при анализе результатов исследования

ISCHEMIA-EXTEND (2023), проводимого с целью изучения отдаленных результатов (медиана наблюдения – 5,6 месяца) у участников исследования ISCHEMIA [356].

Золотым стандартом оценки гемодинамической значимости стеноза КА является определение фракционного резерва кровотока (ФРК), значение которого  $> 0,8$  позволяет говорить об отсутствии показаний к реваскуляризации [299] и необходимости определения дальнейшей неинвазивной тактикой. Однако и гемодинамическая значимость сужения, определенная при  $\text{ФРК} \leq 0,8$ , слабо коррелирует с визуальной оценкой сужения по диаметру сосуда. По данным исследования FAME, только 35 % стенозов, оцененных визуально как 50–70 %, оказались гемодинамически значимыми, и наоборот, при визуальной оценке сужения в диапазоне 71–90 % примерно 20 % стенозов оказались незначимыми. Только в случае визуальной оценке стеноза как  $> 90$  % по диаметру достигалось достаточное соответствие данным его гемодинамической оценки (до 96 % совпадений). При этом установлено, что внедрение оценки значимости стенозов на основе ФРК не сопровождается уменьшением или увеличением общего числа пациентов, которым показана реваскуляризация, по сравнению с использованием только визуального анализа [382]. К тому же, определение ФРК является дорогостоящей процедурой с риском перипроцедурных осложнений, в частности в связи с введением аденозина. Поэтому ее использование ограничено как в России, так и зарубежом [175, 181, 281]. По этой причине анатомическая оценка поражения коронарного русла с использованием КАГ остается основополагающей в рутинной клинической практике [67, 299].

Таким образом, ведение пациентов со стабильной ИБС и пограничными стенозами КА представляет большой практический интерес, поскольку часто вызывает трудности у кардиологов, ставя их в сложное положение выбора между оптимальной медикаментозной терапией и хирургической реваскуляризацией. Сложность выбора тактики ведения зачастую обусловлена несовпадением тяжести клинической картины ИБС вплоть до развития ИМ и необструктивных поражений КА [106, 317].

### **1.3 Стабильная ишемическая болезнь сердца и хронические коронарные синдромы. Аспекты терминологии**

В 2019 году были представлены рекомендации Европейского конгресса кардиологов по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов (ХКС), заменившие рекомендации 2013 года по диагностике и лечению стабильной ИБС. Наиболее значимая новация в Рекомендациях ESC 2018 года – это появление нового термина «хронические коронарные синдромы». Под ХКС понимается клинко-патоморфологическое и патофизиологическое состояние, возникающее с момента образования АСБ до функциональных нарушений КА, которое может характеризоваться как наличием явных клинических проявлений, так и их полным отсутствием [231].

Термин ХКС [86, 106] объясняет роль многофакторности патогенеза заболевания и его симптомов и в значительной степени важен для обозначения динамического континуума патологии КА от их функциональных нарушений до момента образования АСБ. В реальном своем течении ИБС только кажется «стабильной» между острыми событиями и чаще всего является прогрессирующей даже в отсутствии клинической манифестации. Предложенная классификация пытается адаптировать клинические проявления ИБС к основным формам – острый коронарный синдром (ОКС) или ХКС, отражающим характер патологического процесса и его эволюцию [106]. Понятие ХКС соответствует изменениям, происходящим в коронарном кровотоке, связанным с наличием АСБ обструктивного и/или необструктивного характера, функциональным изменениям микроваскулярного русла, ведущим к нарушению коронарного кровотока, и вазоспазму. В соответствии с клинической неоднородностью пациентов с ХКС определены его наиболее распространенные клинические варианты [106]:

- пациенты с подозрением на ИБС, симптомами стабильной стенокардии и/или одышкой;
- пациенты с вновь резвившейся ХСН или систолической дисфункцией левого желудочка и подозрением на ИБС;

- бессимптомные или симптомные, но стабильные пациенты, перенесшие ОКС менее года назад, или пациенты с недавней реваскуляризацией;
- пациенты с давностью установления диагноза или проведения реваскуляризации более года;
- пациенты, имеющие стенокардию с возможным вазоспастическим или микрососудистым патогенезом;
- бессимптомные пациенты, у которых ИБС установлена на основании скрининга.

В рекомендациях Российского кардиологического общества «Стабильная ишемическая болезнь сердца» (2020) сказано, что все приведенные сценарии ХКС связаны с различными рисками будущих сердечно-сосудистых событий, и этот риск может изменяться с течением времени, в том числе с возрастом. То есть, ХКС являются различными эволюционными фазами ИБС за исключением случаев ОКС. В существующей классификации ИБС и МКБ-10 термин «хронические коронарные синдромы» отсутствует. Поэтому, понятие ХКС, также как и ОКС, должно быть временным, до постановки окончательного диагноза [36, 106].

Таким образом, понятие ХКС не несет ничего принципиально нового по сравнению со стабильной стенокардией, а позволяет более просто разграничить клиническую картину с острым или хроническим проявлением заболевания и его стадиями [86, 231, 258, 260].

#### **1.4 Биомаркеры системного воспаления и маркеры стабильности атеросклеротической бляшки при ишемической болезни сердца**

На сегодняшний день является неоспоримым фактом то, что в основе атеросклероза лежат дислипидемия и хроническое воспаление [79, 250, 251, 270, 272, 349, 374]. Уже на ранних стадиях атерогенеза (внутри – и внеклеточного отложения липидов и образования липидных пятен) наблюдается повышение уровня цитокинов, хемокинов и ММП, вызывающих интенсивное развитие атеросклеротического очага [79, 272].

Сердечно-сосудистое воспаление сопровождается повышением уровня воспалительных цитокинов, включая ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО-альфа с параллельным снижением уровня противовоспалительных цитокинов – ИЛ-10 и трансформирующего фактора роста бета (Transforming growth factor beta – TGF $\beta$ ) [79, 110, 111, 282, 358].

У пациентов с необструктивным поражением КА наличие микрососудистой дисфункции также связано с более высокой экспрессией провоспалительных и снижением экспрессии противовоспалительных маркеров [41].

В исследовании Ю. И. Рагино и соавт. (2019) показано, что при 25–50 % стенозе КА в крови повышаются концентрации ИЛ-1, ФНО-альфа, ИЛ-8, вчСРБ, ММП-3 и ММП-9 [79]. Каждый из вышеперечисленных воспалительных маркеров играет существенную роль не только в процессе атерогенеза, но и в процессе дестабилизации АСБ [24, 79].

Высокочувствительный С-реактивный белок занимает особое место в ряду провоспалительных биомаркеров. Он обладает прямым провоспалительным эффектом и стимулирует начало и развитие атеросклеротического поражения за счет активации и хемоаттракции моноцитов крови, опосредованной дисфункции эндотелия, протромботической активности, повышенного высвобождения цитокинов, активации системы комплемента, перестройки внеклеточного матрикса [79, 272]. Повышение уровня вчСРБ и ИЛ-6 у больных ИБС достоверно ассоциируются с общей и сердечно-сосудистой смертностью как у мужчин, так и у женщин в возрасте 55 лет и старше [20]. Повышенный уровень вчСРБ в большей степени связан с некальцинированными АСБ, что, вероятно, может объяснять связь между вчСРБ и клиническими коронарными событиями в многочисленных исследованиях [141, 397]. Установлена взаимосвязь уровня вчСРБ и мультифокального атеросклероза (МФА), проявляющаяся, в частности, нарастанием уровня вчСРБ по мере увеличения числа пораженных сосудистых бассейнов [113].

Интерлейкин-1 – провоспалительный интерлейкин, являющийся ключевым медиатором лейкоцитарно-эндотелиальной адгезии и воспаления у

больных ИБС. Наряду с ИЛ-6 ИЛ-1 является наиболее важными провоспалительным маркером атерогенеза и дестабилизации АСБ у больных ИБС [256]. Совместно с ИЛ-6 и ФНО-альфа он может вызывать дисфункцию эндотелия и быть потенциальным триггером острых коронарных событий [272].

Секреция ИЛ-6 является основным фактором, определяющим выработку белков острой фазы, которые в конечном итоге вызывают повреждение тканей [76]. У пациентов с ожирением и высоким сердечно-сосудистым риском наблюдается повышение уровня ИЛ-6 в сыворотке крови [212]. Повышенная экспрессия вЧСРБ, ИЛ-6 и других цитокинов у пожилых ассоциируется с повышением смертности [110]. Повышение уровня ИЛ-6 и ИЛ-8 положительно коррелирует с риском развития ИБС и ее осложнений [79].

Фактор некроза опухоли-альфа – ключевой цитокин, принимающий участие как в патогенезе хронических воспалительных заболеваний, так и в процессах старения. Он оказывает влияние на различные факторы риска сердечно-сосудистой патологии, способствует возникновению и прогрессированию атеросклероза и ИБС. Фактор некроза опухоли-альфа, продуцируемый ишемизированными клетками сердца во время ИМ, увеличивает синтез ИЛ-1, ИЛ-6 и др. [108]. Фактор некроза опухоли-альфа и ИЛ-6 относятся одновременно и к значимым предикторам тяжести ИБС, являясь индикаторами хронической воспалительной нагрузки и важными маркерами повышенного риска атеросклероза [79, 272]. Кроме того, установлено участие провоспалительных цитокинов ФНО-альфа и ИЛ-6 в патогенезе снижения когнитивных функций [373]. Фактор некроза опухоли-альфа может усугублять различные метаболические нарушения, в первую очередь, инсулинорезистентность и нарушения углеводного обмена [84, 111, 215].

Белок-хемоаттрактант моноцитов-1 (monocyte chemoattractant protein-1 – MCP-1) является одним из нескольких хемокинов, которые играют ключевую роль в патогенезе атеросклероза и накоплении моноцитов в атеросклеротических бляшках [272]. Увеличение экспрессии MCP-1 наблюдается у больных ИБС как со стабильной стенокардией, так и с ИМ [5, 79]. Кроме того, концентрация MCP-1 в

плазме существенно связана с тяжестью атеросклероза КА [199].

Интерлейкин-10 представляет собой противовоспалительный цитокин, секретируемый рядом иммунных клеток. Кардиопротективный эффект ИЛ-10 хорошо известен и может быть опосредован увеличением поляризации макрофагов до противовоспалительного фенотипа [169, 247, 272]. Помимо защиты сердца путем мобилизации эндотелиальных клеток-предшественников ИЛ-10 также осуществляет кардиопротективный эффект, сводя к минимуму мобилизацию клеток-предшественников фибробластов и тем самым уменьшая гипертрофию и отложение коллагена в миокарде ЛЖ путем ингибирования миР-21 [255].

Матриксные металлопротеиназы (ММП) представляют собой семейство цинкзависимых эндопептидаз, ответственных за ремоделирование тканей, фиброз и деградацию белков внеклеточного матрикса. Матриксные металлопротеиназы могут модулировать различные клеточные и сигнальные пути атеросклероза, ответственные за прогрессирование и разрыв АСБ. Повышение уровня ММП-1, ММП-2, ММП-3 и ММП-9 сопровождается разрушением компонентов внеклеточного матрикса, что приводит к дестабилизации АСБ [190, 306, 329, 376]. У пациентов со стабильной ИБС повышение уровня ММП-9 прямо коррелирует с прогрессированием атеросклеротического поражения КА и ухудшением прогноза [56, 168, 182, 206, 362].

Повышение уровня предшественника мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP) свойственно не только больным сердечной недостаточностью. Показано, что уровень NTproBNP имеет высокую прогностическую ценность у больных ИБС после перенесенного ИМ в плане прогнозирования госпитальной и 6-месячной смертности. Кроме того, при хронической ИБС даже развитие незначительной ишемии миокарда приводило к повышению NTproBNP, что также указывало на риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [119].

Цистатин С, ингибитор цистеиновых протеаз, еще один альтернативный и мощный предиктор острых сердечно-сосудистых событий у больных ИБС. У пациентов с ИБС наблюдается повышение уровня сывороточного цистатина С,

особенно в случаях серьезного риска сердечно-сосудистых осложнений, однако его чувствительность уступает чувствительности вчСРБ и NTproBNP [184]. В исследовании К. С. Шафанской с соавт. (2013) цистатин С был представлен в качестве универсального прогностического маркера развития сердечно-сосудистых осложнений и почечной дисфункции у пациентов, подвергшихся КШ [91]. Несмотря на то что цистатин С является маркером почечного повреждения, эпидемиологические исследования показывают, что высокая концентрация циркулирующего цистатина С связана с риском сердечно-сосудистых осложнений независимо от функционального состояния почек [183, 185].

На фоне атеросклероза КА возникает гипоксия, что приводит к увеличению выработки ангиогенных факторов роста, таких как фактор роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor – VEGF) [385]. Наибольшая концентрация VEGF выявлена в эпикардальной жировой ткани и в инволютивно изменённом тимусе [45, 386]. При ИБС повышение уровня VEGF указывает на формирование коллатерального кровообращения и может использоваться в качестве маркера прогноза [135].

Таким образом, понимание патогенетических механизмов развития атеросклеротического процесса и поиск новых чувствительных маркеров воспаления должен способствовать открытию новых терапевтических мишеней для лечения больных ИБС с целью улучшения прогноза.

### **1.5 Фенотипы метаболически здорового и метаболически нездорового ожирения. Влияние на кардиоваскулярный риск у больных ишемической болезнью сердца**

Ожирение – это хроническое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме и являющееся основным фактором риска ряда других хронических заболеваний, включая СД 2 и ССЗ [50, 395]. По данным ВОЗ, в 2016 году распространенность ожирения в мире среди мужчин



составляла 11 %, среди женщин – 15 %. По прогнозам к 2030 году 60 % (2,2 миллиарда) населения мира могут иметь избыточный вес или ожирение, если тенденции заболеваемости ожирением сохранятся [50, 230].

Ожирение представляет собой многофакторное заболевание, в основе которого лежит не только энергетический дисбаланс, но и нейрогуморальные нарушения, а также генетические и эпигенетические факторы [200, 217, 253, 254, 284].

Критерии постановки диагноза ожирения базируются на данных физикального обследования – значение ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, а также окружности талии (ОТ)  $\geq 94$  см у мужчин и  $\geq 80$  см у женщин [50, 395].

Ожирение способствует ухудшению качества и сокращению продолжительности жизни, инвалидизации, в основном у лиц, страдающих ССЗ, СД 2 типа, остеоартритом и онкологическими заболеваниями. Ожирение является одним из ведущих факторов риска ССЗ и неотъемлемой частью кардиометаболического континуума [66]. Распространенность кардиометаболических расстройств как у женщин, так и у мужчин растет во всем мире и объясняется ростом ожирения и связанными с ожирением другими сердечно-сосудистыми факторами риска, такими как АГ, нарушение регуляции глюкозы и дислипидемия. Однако существуют большие различия в индивидуальном риске развития сопутствующих ожирению заболеваний, которые нельзя просто объяснить степенью ожирения. Именно с позиции кардиоваскулярного риска были выделены два базовых фенотипа ожирения: метаболически здоровый фенотип ожирения (МЗФО) и метаболически нездоровый фенотип ожирения (МНФО).

Выявление низкого риска кардиометаболических нарушений у части лиц с ожирением привело к созданию концепции метаболически здорового ожирения (МЗО). Хотя четкого определения данного состояния нет, критериями для диагностики МЗО являются нормальные параметры глюкозы и липидного обмена в дополнение к отсутствию АГ [50]. Биологические механизмы, лежащие в основе МЗО, определяют более низкое количество эктопического (висцерального) жира, более высокое отложение жира в ногах, тенденцию к увеличению подкожной

жировой ткани, сохраненные чувствительность к инсулину и функцию бета-клеток, а также лучшую кардиореспираторную выносливость по сравнению с нездоровым ожирением. Хотя отсутствие метаболических нарушений может снизить риск СД 2 типа и ССЗ у лиц с МЗФО по сравнению с лицами с МНФО, он все же выше, чем у здоровых лиц с нормальным весом. Метаболически здоровое ожирение, по-видимому, является промежуточным или переходным фенотипом к МНО, что еще больше оправдывает попытки терапевтического снижения веса. Оно представляет собой модель для изучения механизмов, связывающих ожирение с кардиометаболическими осложнениями, и его не следует рассматривать как безопасное состояние, которое не требует лечения ожирения, наоборот, должно служить ориентиром для принятия решения о персонализированных и стратифицированных по степени риска путях коррекции [144, 146, 200, 234, 238, 254, 285, 286, 377, 396].

Очевидно, что ожирение больше нельзя оценивать исключительно по индексу массы тела, поскольку он представляет собой гетерогенную единицу. Висцеральная жировая ткань – это ткань, которая находится вокруг внутренних органов, выполняет ряд жизненно важных функций и отличается от подкожно-жировой клетчатки. Висцеральным ожирением считают избыток висцеральной жировой ткани, оцениваемый на основании превышения референсных показателей, измеренных инструментальными методами [125, 348]. Исследования, обозначавшие своей целью процесс кардиометаболической визуализации, выявили высокую степень сердечно-сосудистого риска у лиц с избытком висцеральной жировой ткани в печени, сердце, скелетных мышцах и других органах [312].

Эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ), также называемая эпикардальным жиром, является истинной висцеральной жировой тканью сердца. В силу своего расположения ЭЖТ легко доступна для диагностики как с использованием ультразвуковых методик, так и магнитно-резонансной томографии. Эпикардальный жир расположен между миокардом и висцеральным перикардом в атриовентрикулярных и межжелудочковых бороздках сердца взрослого

человека [17, 338, 370, 387]. Он состоит из адипоцитов, ганглиев, нервов, а также воспалительных, стромоваскулярных и иммунных клеток [370]. Физиологически ЭЖТ выполняет кардиопротекторную роль, обеспечивая механическую защиту, служа источником энергии для миокарда и вырабатывая противовоспалительные адипокины. Также установлено, что она представляет собой бурую жировую ткань, генерирует тепло в ответ на низкие температуры и активирует вегетативную нервную систему [338]. Эпикардальная жировая ткань в норме составляет 20 % сердечной массы, однако увеличение ЭЖТ запускает патологические механизмы, которые связаны с вазокринной или паракринной секрецией провоспалительных адипокинов и свободных жирных кислот, чему способствует отсутствие фасций, разделяющих ЭЖТ и миокард [18]. Исходя из этих данных, ЭЖТ можно считать эндокринным органом с локальным воздействием на сердце [18, 387].

Жировая ткань секретирует множество факторов, включая лептин и адипонектин, а также провоспалительный ФНО-альфа и ИЛ. Воспаление приводит к изменениям висцеральной жировой ткани, включая активированный липолиз, высвобождение свободных жирных кислот, гипоксию, окислительный стресс и апоптоз адипоцитов [18]. В частности, повышенная секреция ФНО-альфа приводит к увеличению агрегации активированных макрофагов из костного мозга и их инфильтрации в жировую ткань [244]. Толщина ЭЖТ (тЭЖТ) ассоциируется с риском развития ИБС и с уязвимостью бляшек, что может способствовать развитию ОКС [17, 19, 211].

Повышенный уровень висцерального жира, в частности тЭЖТ, связан с развитием СД 2 типа. Жировая экспрессия ФНО-альфа напрямую связана с развитием инсулинорезистентности при ожирении. Толщина ЭЖТ увеличивается у людей с СД 2 типа независимо от ИМТ. Эпикардальный жир обладает большей способностью поглощать и высвобождать свободные жирные кислоты по сравнению с другими висцеральными жировыми депо, а также имеет более низкую скорость утилизации глюкозы [70, 84, 215, 387].

Большой практический интерес представляет индивидуализированный

подход к расчету риска перехода МЗО в МНО и определению прогностической ценности неблагоприятных исходов. Индекс висцерального жира (ИВО) – это математическая модель, которая оценивает висцеральный жир на основе антропометрических и липидных профилей. Kang Y. M. et al. (2017) обнаружили, что из 2 204 корейцев с МЗФО 46 % перешли в МНФО в течение среднего периода наблюдения 41,1 месяца. Оптимальное пороговое значение ИВО составляло около 1,00, и ИВО имел большую мощность в прогнозировании преобразования МЗФО в МНФО, чем окружность талии у лиц обоего пола [390].

Кроме того, ЭЖТ может рассматриваться в качестве терапевтической мишени из-за его быстрого метаболизма, специфичности органного жира и легкости измерения. Модуляция морфологии эпикардального жира и генетического профиля с помощью таргетных фармакологических агентов предлагает новые стратегии в фармакотерапии диабета и ожирения [244].

Для определения тЭЖЖ рекомендуется использовать трансторакальную эхокардиографию [244, 298], поскольку она является наиболее доступной и менее трудоемкой, чем другие методы диагностики, как например компьютерная томография.

Таким образом, измерение тЭЖТ служит мощным потенциальным диагностическим инструментом для оценки сердечно-сосудистого риска. Фактически определение висцерального ожирения с помощью тЭЖЖ может использоваться в качестве диагностического инструмента для стратификации риска метаболических нарушений и связанных с ними состояний. Кроме того, уменьшение тЭЖТ за счет снижения веса и фармакологической терапии имеет положительные терапевтические эффекты в лечении ССЗ и СД 2 типа [148, 244, 148].

## **1.6 Стабильная ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет**

Риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности при СД в 2–4 раза превышает популяционный даже при отсутствии классических факторов риска, таких как АГ, гиперлипидемия и курение [57, 147, 194]. Общая численность

пациентов с СД в РФ, состоящих на диспансерном учете, на 01.01.2023 составляла 4 962 762, то есть 3,31 % населения. На долю СД 2 типа приходится 92,33 % (4,58 млн) больных СД в целом. Основное бремя в структуре смертности у лиц с СД принадлежит сердечно-сосудистым заболеваниям. У больных СД 2 типа в РФ частота ССЗ составляет 50,9 %, а средний возраст смерти – 74,2 года [96]. Несмотря на пугающую частоту СД 2 типа в популяции, остается большой процент (30–50 %) лиц с недиагностированным СД. Недостаточный уровень диагностики СД чаще встречается среди жителей сельской местности и лиц с низким уровнем образования [30, 83].

Связь между СД и ИБС изучена во многих исследованиях [31, 174, 195, 206, 208, 233, 344]. К наиболее значимым факторам риска возникновения ИБС и ее осложнений у больных СД 2 типа относятся повышение уровня ЛПНП, АГ, курение, низкий уровень ЛПВП, повышение уровня гликированного гемоглобина и молодой возраст постановки диагноза СД [147, 248, 333]. Сахарный диабет индуцирует развитие атеросклероза и ускоряет его прогрессирование. Пациенты с СД 2 типа имеют более массивное атеросклеротическое поражение, больший объем атеромы и меньший диаметр просвета КА. К механизмам, обуславливающим более выраженное атеросклеротическое поражение при СД, относятся гипергликемия, резистентность к инсулину/гиперинсулинемия, дислипидемия, воспаление, активные формы кислорода, эндотелиальная дисфункция, гиперкоагуляция и кальцификация сосудов [150, 176, 365].

Повышенный уровень глюкозы, дислипидемия и другие метаболические нарушения принимают непосредственное участие в патогенезе атеросклероза практически на каждом этапе атерогенного процесса. Хроническое воспаление в настоящее время рассматривается как один из ключевых факторов развития атеросклероза и присутствует, начиная с самых ранних стадий его формирования, являясь одновременно одной из возможных связей между атеросклерозом и СД [365].

Роль чувствительности тканей к инсулину в развитии ССЗ была определена путем изучения делеции рецепторов инсулина в различных типах сосудистых клеток. Делеция рецепторов инсулина в эндотелиальных клетках усиливает

атеросклероз, что свидетельствует об антиатерогенных эффектах инсулина в эндотелиоцитах. Чувствительность к инсулину регулирует функцию эндотелиальных клеток, оказывая влияние на сосудистый рост и сосудистую реактивность [262, 208, 262].

Инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и гипергликемия способствуют повышению уровня свободных жирных кислот, образованию конечных продуктов гликирования, активации протеинкиназы C, окислительному стрессу, митохондриальной дисфункции и эпигенетической модификации, которые вместе индуцируют развитие эндотелиальной дисфункции и воспаления с последующей активацией клеток гладких мышц сосудов, эндотелиальных клеток и моноцитов. Концентрации окисленных ЛПНП при СД повышаются, что также способствует отложению липидов в субэндотелиальном слое уязвимых участков сосудистой сети. Циркулирующие моноциты прикрепляются и мигрируют через эндотелиальную стенку в интиму сосудов. Они поглощают сохраненные липопротеины и превращаются в насыщенные липидами пенистые клетки-макрофаги, продуцирующие протеиназы и медиаторы воспаления, включая ФНО- $\alpha$  и интерлейкины. В ответ на сосудистую травму в гладкомышечном слое сосуда образуется коллаген, способствующий формированию волокнистого колпачка, отвечающего за стабильность атеросклеротических бляшек. Однако бляшки могут стать уязвимыми при истончении фиброзного колпачка и апоптозе макрофагов на поздних стадиях атеросклеротического поражения, когда нарушается фагоцитарный клиренс, что приводит к дестабилизации АСБ и развитию острой ситуации. Несмотря на то что механизмы развития атеросклероза схожи у пациентов с СД и без него, наличие диабета значительно ускоряет атеросклеротический процесс и увеличивает объем поражения [30, 84, 111, 215, 365].

Клинические проявления ИБС при СД также имеют свою специфику. Безболевая форма ишемии затрудняет своевременную диагностику и лечение ИБС. Классические признаки стенокардии, как правило, появляются у больных СД уже при наличии выраженного поражения КА [278, 355]. Больные СД часто

имеют множественное диффузное поражение КА, сниженный вазодилатационный резерв, пониженную фибринолитическую активность, повышенную агрегационную способность тромбоцитов и диабетическую кардиомиопатию. На фоне СД страдает не только эпикардальное, но и микроциркуляторное русло, что часто усложняет диагностику, затрудняя своевременную постановку диагноза и полноценный контроль симптомов стабильной ИБС. Больной СД 2 типа имеет вдвое больше вероятность развития ОКС, чем его ровесники, не больные диабетом. Инфаркт миокарда со смертельным исходом у больных СД встречается в 1,5–2,5 раза чаще, чем у лиц, без диабета [195, 206, 332, 318]. Кроме того, на фоне диабета повышается риск развития повторных ИМ с разрывом миокарда и в 4 раза чаще встречается трансформация мелкоочагового ИМ в крупноочаговый [309]. После ИМ у пациентов с СД плохо восстанавливается систолическая функция сердца, что формирует ХСН на более ранних этапах [309].

Таким образом, больные стабильной ИБС и СД 2 типа составляют особую когорту, требующую более тщательного подхода к их ведению в силу худшего прогноза и сложности курации.

### **1.7 Мультифокальный атеросклероз как критерий тяжести и прогноза у больных стабильной ишемической болезнью сердца**

Большой клинический и социальный интерес представляет проблема мультифокального атеросклероза. Показано, что каждый пятый пациент с выявленным атеросклеротическим процессом имеет поражение нескольких сосудистых бассейнов [51]. Бокерия Л. А. и соавт. (2011) характеризуют МФА как системный процесс с поражением двух и более артериальных бассейнов, склонный к прогрессированию и распространению за пределы клинически манифестирующего бассейна [11].

Различные сосудистые бассейны по-разному восприимчивы к процессу поражения атеросклерозом. К основным бассейнам поражения артериального русла относят цереброваскулярный, коронарный и бассейн артерий нижних

конечностей [1, 29, 72, 209, 343], при этом причины тропности поражения остаются не совсем объяснимы с позиции воздействия факторов риска и гемодинамических влияний [101].

По данным различных крупных регистров и локальных исследований, неоднородность в вопросе встречаемости МФА у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями составляет от 13,5 % до 94 %, что объясняется разной методикой оценки наличия МФА [77]. Кроме того, у больных, наблюдающихся в амбулаторных условиях и имеющих относительно невысокий суммарный риск развития сердечно-сосудистых осложнений, частота выявления МФА существенно ниже, чем у больных, которые госпитализируются в стационар по поводу различных сосудистых катастроф, и, следовательно, имеют более высокий риск развития ССО [62]. Вот почему большой клинический и научный интерес представляет создание локального международного регистра КАММА, объединяющего различные популяции пациентов, не представленные в других завершенных регистрах и исследованиях (в особенности на территории стран Евразии), а также включающего лиц не только с манифестирующей, но и субклинической стадией атеросклеротического процесса. Это позволит охватить территории, которые остаются малоизученными с точки зрения распространенности МФА [51].

К факторам риска развития МФА относят АГ, предиабет, СД 2 типа, дислипотеинемиию, снижение фракции выброса левого желудочка, курение, ХСН, хроническую болезнь почек и некоторые другие. Вклад гендерной составляющей носит дискутабельный характер [1, 29, 72, 209, 343]. При этом скорость прогрессирования атеросклероза у разных пациентов варьирует. По данным S. Dolz et al. (2017) [172], годовой темп прогрессирования стеноза по отношению к диаметру сосуда может достигать 16 %. Тяжесть прогрессирования некоронарного атеросклероза через 12 месяцев после ИМ напрямую ассоциируется с пожилым возрастом, наличием неконтролируемой АГ, отсутствием эффекта от назначенной липидснижающей терапии. Феномен прогрессирования атеросклероза («значимого» или «незначимого») выявляется



более чем у 70 % больных через 12 месяцев после перенесенного ИМ [81]. А в исследовании Д. Ю. Седых и соавт. (2019) незначимое прогрессирование атеросклероза БЦА через 12 месяцев после ИМ было выявлено у 24 % обследованных пациентов, что может свидетельствовать о значительном улучшении ситуации с приемом после эпизода острой коронарной катастрофы терапии, улучшающей прогноз [75].

При оценке прогностической значимости наличия МФА речь идет не только о гемодинамически значимых поражениях периферических артерий. Выявление даже субклинических стенозов в артериальных бассейнах связано с ухудшением выживания у больных ИБС, острым нарушением мозгового кровообращения и периферическим атеросклерозом [51, 62, 107].

Сочетанное наличие атеросклероза в различных артериальных бассейнах является независимым предиктором ухудшения прогноза пациентов относительно развития серьезных сердечно-сосудистых катастроф [51, 203, 322, 350]. Показано, что наличие невыраженных стенозов (30 %), локализованных в периферических артериях и артериях дуги аорты, является фактором неблагоприятного прогноза у пациентов с ОКС. Риск сохранялся даже после проведения вмешательства по поводу коронарного шунтирования [51, 62].

Кроме того, наличие МФА встречается чаще у пациентов, имеющих поражение периферических артерий, чем у имеющих поражение только коронарного русла. Риск ишемических событий увеличивался прямо пропорционально увеличению количества пораженных бассейнов, при этом МФА является более сильным независимым фактором риска развития неблагоприятных событий, чем диабет [51].

Kwon H. et al. (2018) в процессе проведения исследования пациентов с атеросклерозом сонных артерий продемонстрировали, что частота основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (фатального и нефатального ИМ, инсульта и смерти от всех причин) у пациентов с умеренными (< 50 %) и выраженным ( $\geq$  50 %) стенозами сонных артерий может не различаться [336]. Кроме того, известно, что наличие хотя бы одного стеноза брахиоцефальных

артерий более 50 % тесно коррелирует с выявлением гемодинамически значимых стенозов КА [93]. Поражение артерий нижних конечностей чаще являлось компонентом многососудистого заболевания по сравнению с поражением сонных артерий ( $p = 0,002$ ) и сочеталось с большим количеством атеросклеротических поражений других областей ( $p = 0,02$ ) [367].

Наличие у пациентов с МФА СД 2 типа является дополнительным маркером высокого риска [158, 365]. Нарушения углеводного обмена, с одной стороны, потенцируют увеличение частоты развития МФА, тяжесть и распространенность его поражения, с другой стороны, самостоятельно повышают риск неблагоприятного исхода. Так, А. Н. Сумин и соавт. (2018) [87] у пациентов с ИБС без нарушений углеводного обмена выявили МФА в 33,1 % случаев, а при СД 2 типа – в 46,1 %.

Продолжительность СД 2 типа 20 лет и более связана с большей вероятностью выявления низкого значения лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ)  $< 0,9$  как инструментального маркера периферического атеросклероза (BARI 2D) [139]. У пациентов с СД 2 типа и ИБС наличие клинических и инструментальных проявлений МФА является независимым предиктором наступления сердечно-сосудистых событий [7]. Даже после проведения реваскуляризации миокарда наличие СД 2 типа [8, 73, 87] и МФА [7] ассоциируется с неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом. Результаты регистра REACH (Reduction in Atherothrombosis for Continued Health) также указывают на связь увеличения количества вовлеченных сосудистых бассейнов и ухудшения прогноза пациента при СД. У пациентов с однососудистым поражением неблагоприятные сердечно-сосудистые события развились в 34,1 % случаев, с поражением двух бассейнов – в 40,8 %, а трех магистральных бассейнов – в 83,5 % случаев [71]. Наличие у пациентов с атеросклерозом СД 2 типа повышает риск развития сердечно-сосудистых событий в 1,7 раза при однососудистом поражении, а при наличии МФА – уже в 2,8 раза [364]. У пациентов с ИБС и атеросклерозом сосудов нижних конечностей наличие СД 2 типа повышает вероятность реализации сосудистых событий в 5,97 раза [7].

У пациентов с ССЗ в сочетании с СД 2 типа применение ацетилсалициловой кислоты ассоциируется с меньшим антиагрегантным эффектом. Вероятно, одной из причин пониженного ответа на назначение АСК может быть недостаточный контроль гликемии при СД 2 типа [64].

Методом выбора для инструментального обследования пациентов с МФА наряду с ультразвуковым исследованием артерий может служить измерение ЛПИ. Последнее показано всем больным ИБС согласно Европейским рекомендациям по ведению пациентов с заболеваниями периферических артерий 2017 г. [209]. Кроме того, необходимым является оценка липидного спектра и вЧСРБ [62, 68].

Таким образом, наличие атеросклеротического поражения хотя бы одного сосудистого бассейна, кроме коронарного, значительно ухудшает прогноз больных стабильной ИБС, что описано в большом количестве публикаций, однако без конкретного указания на группу больных ИБС с пограничными стенозами КА.

### **1.8 Когнитивные функции у больных стабильной ишемической болезнью сердца в различных клинических ситуациях**

Когнитивные нарушения (КН) характеризуются ухудшением памяти, внимания и когнитивных функций сверх, присущих лицам определенного возраста и уровня образования [292]. Нарушения когнитивной функции сопровождается не только возрастными изменениями ментальной сферы, но и наиболее распространенные ССЗ, такие как АГ, ИБС, сердечная недостаточность, ухудшая их прогноз [267, 368]. В свою очередь прогрессирование ССЗ, особенно в сочетании с СД или метаболическими нарушениями, способствует нарастанию проявлений КН и формированию деменции [159, 305].

Предполагается, что пациенты с ИБС подвержены большему риску сосудистой деменции из-за наличия атеросклероза и большего числа сосудистых факторов риска [163]. Исследования М. А. Хоревой и соавт. (2020) продемонстрировали взаимосвязь когнитивных и эмоционально-аффективных нарушений с лабораторными признаками дисфункции эндотелия (изменение

уровня ЦДЭ, eNOS, ЭТ-1). Повышение указанных маркеров эндотелиальной дисфункции наблюдалось по мере прогрессирования когнитивных нарушений [88].

Хронический стресс повышает риск ИБС в основном за счет ускорения атеросклеротического процесса и может развиваться в результате длительного или повторяющегося воздействия стресса, связанного с работой, низким социально-экономическим статусом, финансовыми проблемами, депрессией и личностными особенностями [54, 143, 279, 354, 372]. Эмоционально-стрессовые стимулы обрабатываются корковыми и подкорковыми структурами головного мозга, включая префронтальную кору, островок, миндалевидное тело, гипоталамус и гиппокамп. Эти структуры интерпретируют релевантность стимулов окружающей среды в соответствии с памятью человека, прошлым опытом и текущим контекстом. Мозг преобразует когнитивный процесс эмоциональных стимулов в гемодинамические, нейроэндокринные и иммунные изменения, называемые реакцией «бей или беги», через вегетативную нервную систему и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось [165, 354, 372]. Эти изменения могут вызывать транзиторную ишемию миокарда, связанную с психическим стрессом, у пациентов с ИБС с коронарной обструкцией и без нее. Клинически это может проявляться стенокардией, ИМ, аритмиями и дисфункцией левого желудочка. Данное состояние связано со значительным увеличением смертности от ССЗ. Ишемия миокарда, вызванная психическим стрессом, возникает, как правило, при более низкой физической активности, чем ишемия, вызванная физической нагрузкой, что позволяет предположить преимущественную взаимосвязь нарушения миокардиального кровотока с парадоксальной коронарной вазоконстрикцией и микрососудистой дисфункцией [278]. Женщины более восприимчивы к хроническим формам психосоциального стресса, что повышает у них риск стресс-зависимого ИМ в 2–4 раза по сравнению с мужчинами [372]. Расшифровывая нюансы взаимосвязи психического стресса и ИБС у женщин, A. S. Eman et al. (2021) обнаружили, что среди женщин с подозрением на ИБС наличие соматических (устоляемость, нарушение сна и др.), а не когнитивных депрессивных симптомов предсказывало повышенный риск

обструктивного поражения КА [351].

Гарганеева А. А. и соавт. (2020) обнаружили, что наличие отягощенности ИБС тревожным и/или депрессивным расстройством зависит от пола и возраста, при этом у мужчин эти расстройства выявляются в более молодом возрасте (до 50 лет), чем у женщин (старше 50 лет) [25].

Хроническая церебральная гипоперфузия играет важную роль в возникновении и прогрессировании КН, часто сопровождаясь повышением уровня системных провоспалительных цитокинов. В частности, есть указания на повышение ИЛ-1 $\beta$  как возможного раннего диагностического маркера структурного повреждения головного мозга и когнитивного дефицита [371].

В исследовании С. Н. Козлова и соавт.(2009) значения показателей ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО-альфа у больных ИБС с тревогой и депрессией были достоверно выше, чем у больных ИБС без аффективных расстройств [74].

Известна взаимосвязь нарушений липидного обмена, воспаления, патологии системы гемостаза и эндотелиальной дисфункции с выраженностью депрессивных и тревожных расстройств у пациентов с ИБС [61, 193, 267, 319]. К последствиям действия депрессии и тревоги на организм пациента относят гиперреактивность гипоталамо-гипофизарной системы, приводящую к гиперкортизолемии, инсулинорезистентности, гиперпродукции стероидов, повышению АД, увеличению ЧСС, снижению вариабельности сердечного ритма, спазму КА, повышению свертываемости крови, повреждению клеток эндотелия сосудов и прогрессированию атеросклероза. Выше перечисленные изменения являются факторами развития и прогрессирования ССЗ, и их наличие еще раз подчеркивает взаимосвязь поражения сердечно-сосудистой системы и когнитивной дисфункции [26, 163].

Согласно данным метаанализа 16 исследований с участием 71 529 пациентов с разными видами КН, была продемонстрирована положительная взаимосвязь между показателем ИМТ в среднем и пожилом возрасте и последующим развитием выраженных когнитивных расстройств. Аналогичные данные были получены в метаанализе 21 исследования, где было

показано, что наличие ожирения в возрасте до 65 лет положительно коррелирует с возникновением КН в старшем возрасте [38, 369].

Для оценки когнитивного статуса в настоящее время наиболее часто используются шкалы Mini-mental state examination (краткая шкала оценки когнитивного статуса; MMSE) и Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (Монреальская шкала когнитивной оценки). Шкала MMSE оценивает способность ориентации в пространстве, внимание, краткосрочную и долговременную память, язык и способность выполнять простые письменные и устные задания. Шкала MoCA оценивает те же показатели, а также зрительно-пространственные навыки, исполнительные функции и абстрактное мышление, не оцениваемые в рамках применения шкалы MMSE [26, 255].

Одним из наиболее известных скрининговых опросников для выявления тревожной и депрессивной симптоматики является Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale). Русскоязычная версия данной шкалы активно используется в рамках проведения клинических исследований, а также рекомендуется к использованию в рутинной практике врачей соматического профиля согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации [12, 364].

По данным J. E Morley et al. (2018), многоцелевой подход, направленный на замедление снижения когнитивных функций, должен включать в себя диетические аспекты (предпочтительной является средиземноморская диета), физические упражнения, компьютерные игры, социализацию и устранение сердечно-сосудистых факторов риска [297]. Указания на нутритивный контроль для снижения риска прогрессирования когнитивной функции встречается и в других работах [326].

Таким образом, оценка когнитивного статуса, психосоциальных факторов, тревожных и депрессивных состояний является крайне важным аспектом ведения больных стабильной ИБС, особенно с наличием коморбидной патологии, поскольку является ориентиром для совершенствования междисциплинарного

взаимодействия специалистов и расширения терапевтического диапазона у данной категории пациентов.

### **1.9 Генетические маркеры и микро-РНК в патогенезе и оценке прогноза ишемической болезни сердца**

Микро-РНК (миР) представляют собой эндогенные, одноцепочечные, малые (~22 нуклеотид А) некодирующие РНК, которые влияют на большинство, если не на все биологические процессы. Геном человека кодирует около 1 000 миР, среди которых более 100 были идентифицированы в сыворотках здоровых добровольцев и обозначены как циркулирующие миР. Они показали стабильность и устойчивость к деградации под действием активности фермента РНКазы. Стабильность циркулирующих миР стимулировала интерес к их использованию в качестве потенциальных диагностических и прогностических маркеров, а также терапевтических мишеней у больных стабильной ИБС, ОКС, СД и ожирением [14, 60, 207, 229, 314, 315].

Повышение экспрессии миР-21-5p и миР-221-5p связано с повышенным риском развития ИБС [307]. Кроме того, у больных стабильной ИБС увеличена экспрессия в кардиомиоцитах миР-133 и миР-208a [114, 173].

У больных СД фиксируется повышение уровня миР-375, миР-9, миР-30a-5p, миР-150, миР-9, миР-29a, миР-30d, миР-34a, миР-124a, миР-146a, миР-27a, миР-320a и снижение уровня миР-126, миР-21, миР-103, миР-28-3p, миР-15a, миР-145, миР-375, миР-223. Помимо СД есть данные о влиянии миР-133 на развитие субклинического атеросклероза на фоне метаболических нарушений [173].

Экспрессия миР-21 была ниже у больных СД и диабетической кардиомиопатией, чем без них ( $p < 0,001$ ). Сверхэкспрессия миР-21 улучшала нарушенный митохондриальный биогенез и уменьшала апоптоз кардиомиоцитов, в то время как ее ингибирование оказывало противоположные эффекты [381].

В других исследованиях обнаружено влияние миР-21 на развитие диабетической кардиомиопатии через пролиферацию и апоптоз гладкомышечных

клеток сосудов, рост и гибель кардиомиоцитов и функцию сердечных фибробластов. В почечных канальцах miR-21 регулирует мезангиальную экспансию, интерстициальный фиброз, инфильтрацию макрофагов, потерю подоцитов, альбинурию и экспрессию фиброзных и воспалительных генов, связанных с диабетической нефропатией. Сверхэкспрессия miR-21 способствует индуцированной СД эндотелиальной дисфункции и вялотекущему воспалению [259, 288, 290, 294, 304]. Кроме того, показана связь уровня miR-21 с ожирением и связанной с ним гиперинсулинемией [186].

Микро-РНК-133а (miR-133а) является одной из наиболее распространенных сердечных miR. Многочисленные исследования показали, что экспрессия miR-133а увеличивается в остром периоде ИМ, а также при ремоделировании сердца. У больных ИБС miR-133а ингибирует ангиогенез, апоптоз, фиброз, гипертрофию и воспаление, одновременно содействуя терапевтическому ремоделированию сердца, что позволяет использовать ее для оценки прогноза и рассматривать с позиции возможной терапевтической мишени у данной категории больных [222, 246, 289, 320, 394].

При многососудистом поражении КА у больных ИБС экспрессия miR-133а в кардиомиоцитах и в сыворотке крови выше, чем при атеросклерозе одной и двух КА [90]. Кроме того, miR-133а может быть использована в качестве биомаркера для раннего выявления риска перипроцедурных осложнений у пациентов со стабильной ИБС, направленных на плановую реваскуляризацию [213], а также для оценки риска рестеноза стента [375].

У лиц с ожирением и инсулинорезистентностью наблюдается снижение выработки miR-133а, при этом уровень ее экспрессии тесно связан с ИМТ, окружностью талии и жировой массой [201, 246, 402].

Микро-РНК-208 (miR-208) специфически экспрессируется в клетках миокарда и тесно связана с развитием гипертрофии миокарда, фиброзом, ИМ, аритмиями и сердечной недостаточности [401].

Высокие плазменные уровни miR-208b и miR-499 положительно связаны с тяжестью ИБС, что указывает на возможность использования их в качестве



потенциальных биомаркеров для оценки тяжести заболевания [198, 221, 313].

Hortmann M. et al. (2019) обнаружили, что концентрации миР-21, миР-208а, миР-499 у больных ИБС не различались в состоянии покоя, на фоне нагрузки и через 2 часа после нагрузки, в то время как концентрации вчСРП была значительно выше у данной категории пациентов ( $p < 0,001$ ) [205].

Kaur et al. (2020) выделили миР-21, миР-133 и миР-499 в качестве наиболее чувствительных биомаркеров для дифференциального диагноза ОКС и стабильной ИБС. Концентрация миР-499 отличалась выраженной корреляцией с объемом поврежденного миокарда [357].

Таким образом, несмотря на большое количество информации о взаимосвязи миР и ИБС, разработка данного вопроса остается недостаточной. В большинстве работ основное внимание уделяется влиянию миР на их целевые мишени и мало изучены механизмы регуляции экспрессии миР и их взаимодействие между собой. К тому же, одна миР может иметь сотни генов-мишеней и один ген может быть мишенью множества миР. Но несмотря на выше упомянутые ограничения, миР имеет широкую перспективу в диагностике и лечении ИБС [58].

Теломеры – это концевые отрезки хромосом, которые у всех позвоночных состоят из tandemных повторов последовательностей «TTAGGG» (Т – тимин, А – аденин, G – гуанин) и связанных с ними белков. Они защищают хромосомы от разрывов, слияния, рекомбинации и деградации. Длина теломер (ДТ) варьируется у разных видов. Теломеры человека имеют длину 8–14 тысяч пар нуклеотидов. Эукариотические клетки имеют ограниченный потенциал роста и подвергаются старению после определенного количества клеточных делений, что составляет основу клеточного старения. Укорочение теломер – это механизм, который предотвращает ошибки репликации, которые могут вызвать мутации в ДНК. Как только теломеры укорачиваются из-за множественных делений клетки, она больше не делится. Это репликативное старение также называют пределом Хейфлика [35, 204, 379, 400].

Старение, дегенеративные заболевания и стресс являются потенциальными

регуляторами ДТ. Как и в случае процесса старения, атеросклероз, СД и инсулинорезистентность тесно связаны с укорочением теломер. У пациентов с короткими теломерами наблюдается наименьшая теломеразная активность и высокий уровень окислительного стресса. Модели на животных показали, что укороченные теломеры со сниженной теломеразной активностью тесно связаны с увеличением количества медиаторов воспаления и большей восприимчивостью к окислительному повреждению. На ДТ также влияет психологический стресс. Активация гипоталамуса, гипофиза и надпочечников вследствие стресса повышает выработку глюкокортикоидов, что повышает уровень активных форм кислорода и приводит к сокращению продолжительности жизни и увеличению риска возрастных заболеваний, включая ССЗ [154, 268, 311, 324, 347].

Укорочение теломер у пациентов с ИБС может рассматриваться как ее потенциальный биомаркер. Связь более коротких теломер с повышенным риском ИБС имеет генетическую основу. У женщин теломера длиннее, чем у мужчин, что вероятно оказывает влияние на разницу в продолжительности жизни. Преимущество в выживании может быть результатом изменений в аллелях теломер X-хромосом. Длина теломеры может передаваться по наследству и изменяется в зависимости от возраста отца на момент зачатия. Ожирение, экологическое загрязнение, отсутствие физических упражнений, курение и психологический стресс являются важными факторами, влияющими на ДТ [2, 145, 160, 361, 265, 277, 360, 399, 400].

Повышенная скорость укорочения теломер за счет окислительного повреждения ДНК идентифицирована в циркулирующих эндотелиальных прогениторных клетках у больных ИБС в том числе с метаболическими нарушениями. Именно окислительное повреждение ДНК приводит к ускорению эндотелиальной дисфункции, способствуя развитию и прогрессированию ИБС. Специфической терапии замедления укорочения теломеры нет. Однако ряд сердечно-сосудистых препаратов, в частности статины, оказывают существенное влияние на снижение скорости укорочения теломер. Применение статинов у лиц как с высоким риском ИБС, так и с уже диагностированной ИБС может замедлять

укорочение теломер, уменьшая окислительный стресс. Показано, что антивозрастной эффект статинов связан с их способностью ингибировать укорочение теломер путем уменьшения прямого или косвенного окислительного повреждения теломерной ДНК, а также с помощью белков, закрывающих теломеры [33, 34, 136, 324, 339, 346].

Таким образом, активная разработка генетических маркеров ИБС, таких как мiР и теломеры, может позволить использовать их как новые терапевтические мишени у больных ИБС.

### **1.10 Синдром раннего сосудистого старения у больных стабильной ишемической болезнью сердца**

С возрастом риск ССЗ, таких как ИБС, инсульт и сосудистая деменция, увеличивается [152, 226, 303]. Однако у некоторых людей процесс старения, по-видимому, протекает более быстро, что нашло отражение в формировании синдрома раннего сосудистого старения (Early vascular aging syndrome – EVA syndrome; CPCC), который за последние 15 лет привлек повышенное внимание специалистов [302].

В основе CPCC лежит повышение артериальной жесткости, обусловленное изменениями в среднем слое крупных эластических артерий. Артериальную жесткость можно измерить с помощью оценки скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) [55, 94, 112, 283, 302, 303]. Не только гемодинамические, но и негемодинамические факторы, способствующие повышению жесткости артерий и развитию CPCC. К последним относятся нарушение метаболизма глюкозы, хроническое воспаление и окислительный стресс [4, 99, 232, 334, 283, 287].

Метаболические нарушения способствуют быстрому развитию эндотелиальной дисфункции на фоне вялотекущего хронического воспаления, ведущего к изменению баланса коллаген-эластин в сосудистой стенке. Раннее увеличение сосудистой жесткости у больных СД связано с нарушением тонуса

гладких мышц аорты, ее диаметра и извилистости в зависимости от длительности заболевания и степени контроля СД [80, 252, 337].

Артериальная жесткость, известная как предиктор раннего старения сосудов, была определена как основной детерминант сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости [137, 138, 264, 380]. В развитии артериальной жесткости имеют место два патофизиологически разных процесса в сосудистой стенке – атеросклероз и артериосклероз. Атеросклероз – заболевание интимы с образованием фиброзно-атеросклеротической бляшки и окклюзией сосуда. Артериосклероз является заболеванием среднего слоя сосудистой стенки и сопровождается разрушением эластина, увеличением содержания коллагена, кальцификацией, гиперплазией и гипертрофией гладкомышечных клеток меди, что приводит к гипертрофии артериальной стенки в целом и увеличению сосудистой жесткости [102, 264, 283, 302, 303].

Повышенная артериальная жесткость может наблюдаться при старении, низком весе при рождении, менопаузе, низкой физической активности, семейного анамнеза АГ, СД, инфаркте миокарда, метаболическом синдроме, ожирении, курении, нарушении толерантности к глюкозе, высоком уровне СРБ, гиперхолестеринемии, ИБС, ХСН, инсульте, ХБП, ревматоидном артрите, системном васкулите, системной красная волчанке. Оценка эластических свойств крупных сосудов может дать представление о кумулятивном влиянии на прогноз всего комплекса факторов в соответствии с мощностью и продолжительностью их воздействия [102, 252, 337, 339].

С 2015 года в рекомендациях АНА (American Heart Association) обозначен золотой стандарт оценки жесткости сосудистой стенки – определение каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны (AI) [127]. Однако данный метод имеет свои ограничения. Качественная регистрация кривой волны давления на бедренной артерии может вызвать затруднения у пациентов с метаболическим синдромом, ожирением, СД, заболеваниями периферических артерий, поэтому отдельного внимания заслуживает метод сфингомометрии для измерения сосудистой жесткости, при котором манжеты накладываются на все четыре

конечности, и регистрируется время прохождения пульсовой волны от сердца к лодыжке [102]. В дополнение к сердечно-лодыжечному сосудистому индексу (СЛСИ), который является производным от сердечно-лодыжечной скорости пульсовой волны, данный метод определяет лодыжечно-плечевой индекс, а также индекс аугментации (ИА). 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. В исследованиях на российской популяции обнаружена позитивная связь СЛСИ с возрастом, что может быть обусловлено воздействием значительного количества факторов риска, воздействующих на сосудистую стенку. Уровень СЛСИ так же отражает степень выраженности коронарного атеросклероза у больных с установленной ИБС [102, 161, 162, 296].

На протяжении нескольких десятилетий внимание специалистов приковано к определению «сосудистого» («биологического») возраста больных атеросклеротическими заболеваниями, поскольку он отражает процесс старения человека вследствие повышения жесткости артериальной стенки с возрастом [303]. Соответствие возраста пациента и состояния артерий прослеживается не всегда и фактором риска сердечно-сосудистой патологии является не столько реальный возраст пациента, сколько «возраст» его сосудистой системы. Повышение сосудистого возраста, как правило, является неотъемлемым компонентом СРСС. На сосудистый возраст помимо возраста хронологического могут влиять показатели артериального давления, гликемии, ожирение, ГЛП, нарушения микроциркуляции [303].

Groenewegen K. A. et al. отметили, что сосудистый возраст может превышать биологический возраст от 1 до 26,5 года [383]. Разница между сосудистым и биологическим возрастом в 9,4 года ассоциирована с повышением риска по Фремингемской шкале на 3,8 % вне зависимости от пола [112]. Понятие «сосудистого» возраста более удобно в общении с пациентами, которые придают ему большее значение, чем риску по шкале SCORE [63]. Существует несколько методов косвенного определения сосудистого возраста. К последним относятся оценка биологического возраста с помощью гендер-специфических моделей,

основанных на показателях состояния артериальной стенки, предложенные A. Fedintsev et al. (2017) [274].

Биологический возраст сосудов (женщины) =  $-59,92 + 48,87 \times \text{минимальная ТКИМ} + 2,4 \times \text{ИА} + 32,41 \times \log(\text{СПВ}) + 0,64 \times \text{максимальный стеноз БЦА} - 0,95 \times \text{ИА} \times \log(\text{СПВ}) - 0,7 \times \text{минимальная ТКИМ} \times \text{максимальный стеноз БЦА}$ .

Биологический возраст сосудов (мужчины) =  $-0,86 + 46,68 \times \text{минимальная ТКИМ} + 0,17 \times \text{максимальный стеноз БЦА} + 6,18 \times \log(\text{СПВ})$ .

В обе модели были включены показатели минимальной ТКИМ и наибольший процент стенозирования БЦА, а также каротидно-феморальная скорость пульсовой волны (СПВ) и показатель индекса аугментации (ИА), измеренные методом аппланационной тонометрии. Учитывая логнормальное распределение показателя СПВ, в модели включался его логарифм [9].

Представляется объективным и перспективным метод оценки биологического (сосудистого) возраста с помощью определения жесткости сосудистой стенки с использованием аппарата Vasera, FukudaDenshi, оценивающего показатели СЛСИ.

На сегодняшний день четких критериев диагностики СРСС нет. В литературе основной акцент делается на измерении жесткости сосудистой стенки и определении ДТ [265, 275, 283, 302, 303, 360]. При этом в большинстве публикаций приоритет отдается именно определению жесткости сосуда как более доступному показателю по сравнению с измерением ДТ и отражающему патогенетический смысл синдрома.

В 2018 г в процессе изучения частоты и выраженности СРСС у больных ИБС на основании имеющихся литературных данных нами были выделены основные и дополнительные критерии постановки диагноза СРСС [121], поскольку в имеющихся публикациях не было представлено алгоритма их использования.

К основным критериям были отнесены:

- молодой возраст дебюта АГ (до 45 лет) [121, 237, 300];
- молодой возраст дебюта ИБС (до 45 лет) [121, 300];

- повышение артериальной жесткости (по данным СЛСИ) [137, 138, 264, 275, 296];
- укорочение относительной длины теломер [265, 283, 302, 303, 360, 400].

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  $25 \text{ кг/м}^2$  [99, 330];
- 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  $\leq 1$  ммоль/л) [4, 6, 337];
- повышение хотя бы одного провоспалительного цитокина (ИЛ-1Ra, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18) или снижение уровня противовоспалительного ИЛ-10 [79, 250, 398];
- ТКИМ  $> 0,9$  мм [28];
- нарушение гликемии натощак (глюкоза  $\geq 6,1$ – $6,9$  ммоль/л венозной крови) [4, 99];
- повышение ММП-9 [79, 376, 398];
- признаки биологического старения (алопеция и поседение в молодом возрасте) [283].

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

Сочетание двух основных (один из которых обязательно увеличение СЛСИ, или укорочение относительной длины теломер) и трех дополнительных признаков, или наличие всех четырехосновных признаков мы рассматривали в качестве диагностического критерия СРСС с учетом возрастных характеристик пациентов [69].

Большой интерес представляет описанный полностью противоположный СРСС фенотип здорового сосудистого старения (Healthy Vascular Aging – HVA)

или даже сверхнормальное сосудистое старение (Super Normal Vascular Aging - SUPERNOVA). Изучение защитных механизмов у субъектов с более медленным, чем ожидалось, процессом старения, позволит определить потенциально новые мишени для медикаментозной профилактической терапии [303].

Таким образом, изучение СРСС позволит лучше понять процесс раннего развития ССЗ в целом и ИБС, в частности, для дальнейшего поиска новых терапевтических мишеней у лиц молодого возраста. Несмотря на большое количество информации, касающейся оценки течения стабильной ИБС с различной степенью поражения коронарного русла, характеристика больных с пограничными стенозами КА и наличием СРСС в литературе представлена разрозненно и недостаточно.

### *РЕЗЮМЕ*

Проведенный анализ литературы в полной мере подтвердил тот факт, что сердечно-сосудистая патология была и остается одной из основных причин инвалидизации и смертности, несмотря на растущий диапазон диагностических и лечебных возможностей. Ведение больных ИБС с пограничными стенозами КА часто вызывает сложности у практикующих врачей из-за несоответствия клиники вплоть до развития ИМ, и выраженности поражения КА. Наличие сопутствующей кардио-метаболической патологии, включая АГ, СД и ожирение, с одной стороны, должно усиливать тяжесть и, вероятно, скорость поражения КА, а с другой стороны, может сопровождаться специфическими клиническими проявлениями, которые могут еще больше затруднять ведение таких пациентов. Безусловно, выделение наиболее характерных фенотипов стабильной ИБС при пограничных стенозах КА, изучение особенностей патогенеза, включая гемодинамические, метаболические и генетические аспекты и, конечно, оценка клинической картины, включая мультифокальность атеросклеротического поражения, коморбидную патологию и когнитивный статус у больных с различными фенотипами, а также разработка персонифицированной оценки риска развития СРСС позволят подобрать адресные подходы к ведению пациентов с целью оптимизации прогноза.



## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Критерии включения и невключения. Этапы исследования

Исследование проводилось на базе ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер» с 2019 по 2023 год. Протокол исследования одобрен комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (№ 129 от 30.11.2020).

Критерии включения:

- больные стабильной ИБС (стабильная стенокардия 1–3 ФК, перенесенный инфаркт миокарда давностью более 6 месяцев) молодого и среднего возраста с пограничными (50–70 %) стенозами КА [124];
- наличие подписанного добровольного информированного согласия.

Критерии невключения:

- инфаркт миокарда и ОКС давностью менее 6 месяцев;
- стенокардия напряжения 4 ФК;
- гемодинамически значимые ( $> 70\%$ ) стенозы КА по данным КАГ;
- оперативное вмешательство на коронарных артериях в анамнезе;
- онкологические заболевания в активной форме;
- аутоиммунные заболевания;
- хронические заболевания в стадии обострения;
- острые инфекционные заболевания;
- психические заболевания;
- семейная гиперхолестеринемия;
- сердечная недостаточность с умеренно сниженной и сниженной ФВ;
- среднетяжелое и тяжелое течение ковидной инфекции в анамнезе;
- сахарный диабет 1 типа и инсулинопотребный сахарный диабет 2 типа.

В исследовании, состоящем из двух этапов, проанализированы данные 459 больных стабильной стенокардией напряжения 1–3 ФК, в том числе

345 (75,2 %) мужчин и 114 (24,8 %) женщин. Наличие ИБС было верифицировано клиническими данными, визуализирующими методиками (УЗИ сердца и сцинтиграфия миокарда), нагрузочными тестами (велоэргометрия, тредмил) и результатами КАГ.

Первый этап исследования – ретроспективный – включал в себя анализ медицинской документации 1 380 пациентов со стабильной ИБС, госпитализированных с 2014 по 2021 год, которым было проведено ангиографическое исследование (КАГ). У 258 (18,7 %) из них имели место пограничные (50–70 %) стенозы КА и в последующем анализ историй болезни этих пациентов составил предмет ретроспективного этапа исследования.

Второй этап – активное наблюдение 201 пациента со стабильной ИБС – проводился с 2019 по 2023 год. Помимо оценки общеклинических параметров оценивались показатели системного воспаления, метаболические маркеры, генетические маркеры системного атеросклероза, определялись частота МФА, оценивалась когнитивная функция, частота СРСС и показатели сосудистой жесткости. На основании этих данных был разработан алгоритм прогнозирования синдрома раннего сосудистого старения у больных с различными фенотипами стабильной ИБС с пограничными стенозами КА.

## **2.2 Клиническая характеристика пациентов. Дизайн исследования**

Всего в исследование (ретроспективный этап и активное наблюдение) включено 459 пациентов. Исходя из преобладающей клинико-anamnestической картины больных ИБС с пограничными стенозами КА было выделено три наиболее часто встречаемых фенотипа: фенотип стабильной ИБС без наличия СД и ожирения, фенотип стабильной ИБС и СД 2 типа и фенотип стабильной ИБС и МНФО. Клиническая характеристика всей совокупности больных ретроспективного этапа и этапа активного наблюдения независимо от имеющегося фенотипа представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Клиническая характеристика участников исследования, n = 459

| Показатели                              | Значение                      |
|-----------------------------------------|-------------------------------|
| Мужчины, n, %, 95 % ДИ                  | 345; 75,2 % [71,0 %; 78,9 %]  |
| Женщины, n, %, 95 % ДИ                  | 114; 24,8 % [21,1 %; 29,0 %]  |
| Средний возраст, лет, МЕД [Q1; Q3]      | 57,00 [53,00; 60,00]          |
| Ожирение, n, %, 95 % ДИ                 | 235; 51,2 % [46,6 %; 55,7 %]  |
| Активное курение, n, %, 95 % ДИ         | 111; 24,7 % [21,0 %; 28,9 %]  |
| Артериальная гипертензия, n, %, 95 % ДИ | 430; 93,7 % [91,1 %; 95,6 %]  |
| ПИКС, n, %, 95 % ДИ                     | 135; 29,4 % [25,4 %; 33,7 %]  |
| Стенокардия, n, %, 95 % ДИ              | 400; 87,3 % [84,0 %; 90,1 %]  |
| ОНМК в анамнезе, n, %, 95 % ДИ          | 23; 5,0 % [3,4 %; 7,5 %]      |
| ХСН, n, %, 95 % ДИ                      | 458; 99,8 % [98,8 %; 100,0 %] |
| ХБП, n, %, 95 % ДИ                      | 394; 89,3 % [86,1 %; 91,9 %]  |
| СД 2 типа, n, %, 95 % ДИ                | 106; 23,1 % [19,5 %; 27,2 %]  |

Оценка маркеров системного воспаления, стабильности атеросклеротической бляшки, показателей метаболического статуса, толщины эпикардального жира, относительной длины теломер, экспрессии микро-РНК, соотношение биологического и паспортного возраста, частоты СРСС и оценка когнитивной функции проводилась только в группе наблюдения. И эти данные будут представлены в соответствующих главах.

### **2.2.1 Клиническая характеристика пациентов ретроспективной части исследования**

Общая выборка ретроспективной части исследования составила 258 пациентов, среди которых оказалось 115 (44,6 %) пациентов с фенотипом стабильной ИБС с пограничными стенозами КА без наличия СД и ожирения – 102 (88,7 %) мужчин и 13 (11,3 %) женщин; 55 (21,3 %) пациентов с фенотипом стабильной ИБС и СД 2 типа – 36 (65,5 %) мужчин и 19 (4,5 %) женщин и 88 (34,1 %) пациентов с фенотипом стабильной ИБС и МНФО – 69 (78,4 %) мужчин и 19 (21,6 %) женщин.

### **2.2.2 Клиническая характеристика пациентов группы активного наблюдения**

Общая выборка группы активного наблюдения включала 201 пациента. Среди них пациенты с фенотипом стабильной ИБС с пограничными стенозами КА без наличия СД и ожирения составили 71 (35,3 %), в том числе 55 (77,5 %) мужчин и 16 (22,5 %) женщин; 51 (25,4 %) пациент был с фенотипом стабильной ИБС и СД 2 типа, в том числе 26 (51,0 %) мужчин и 25 (49,0 %) женщин и 79 (39,3 %) пациентов были с фенотипом стабильной ИБС и МНФО – 57 (72,2 %) мужчин и 22 (27,8 %) женщины.

Дизайн описательного контролируемого исследования трех параллельных групп с ретроспективным анализом представлен на рисунке 1.

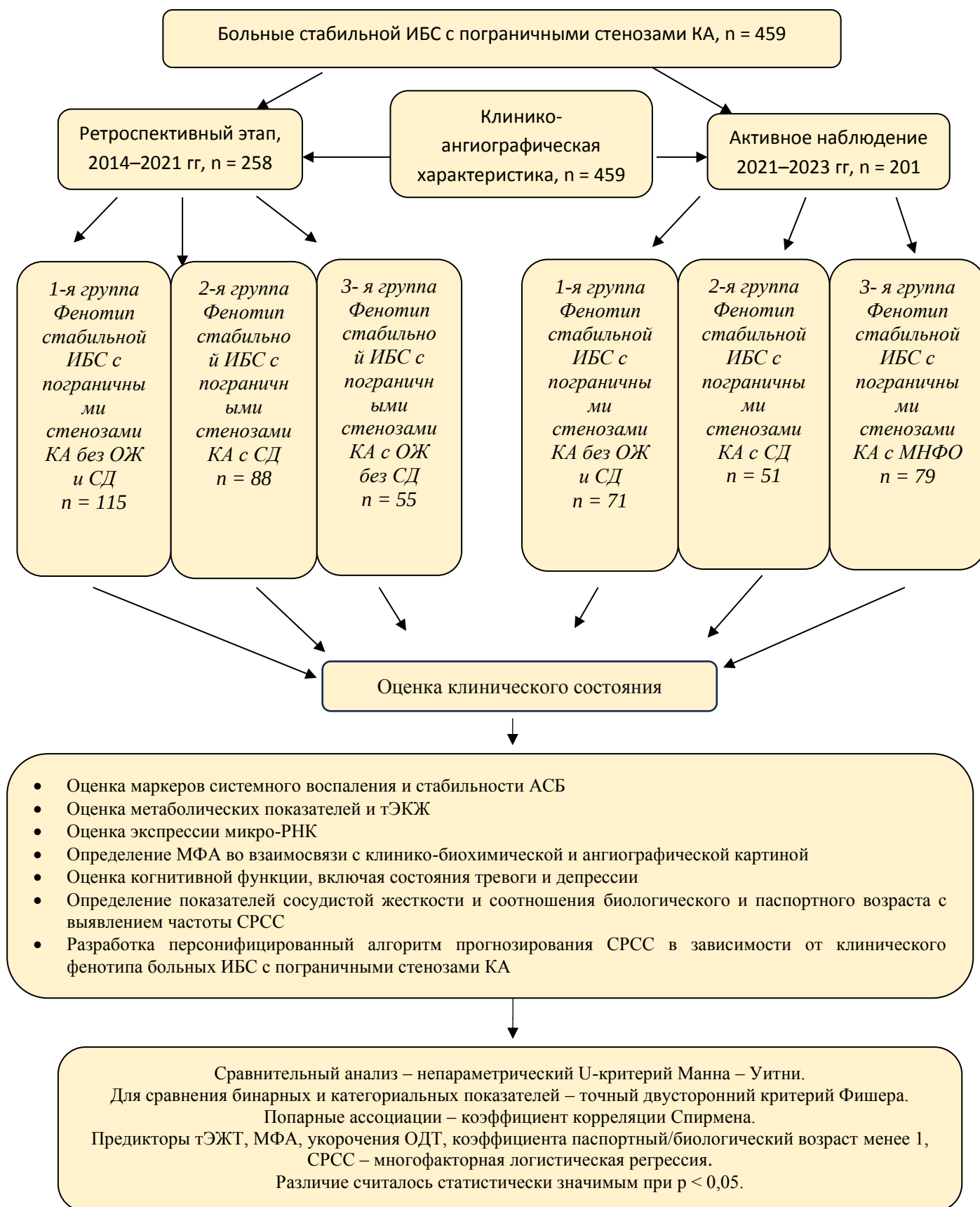


Рисунок 1 – Дизайн исследования

## 2.3 Методы обследования больных

### 2.3.1 Общеклинические методы обследования

У всех пациентов при поступлении в стационар проводились сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование, расчет ИМТ [ИМТ = масса тела (кг) / рост (м<sup>2</sup>)], измерение окружности талии (ОТ) на уровне середины расстояния между нижним ребром и подвздошным бугром и окружности бедер (ОБ) на уровне лобкового симфиза большого вертела. Осуществлялись лабораторные и инструментальные методы диагностики; оценивались когнитивные функции.

### 2.3.2 Лабораторные методы исследования

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

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

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

Референсные значения ОХС составили 3,1–5,2 ммоль/л. ХС ЛПНП считали повышенными при значениях  $\geq 1,4$  ммоль/л, ХС ЛПВП считали сниженными, при значениях  $\leq 1,0$  ммоль/л – у мужчин и  $\leq 1,2$  ммоль/л – у женщин, ТГ считали повышенными при значениях  $\geq 1,7$  ммоль/л [106].

Холестерин не-ЛПВП рассчитывался по формуле:

$$\text{ХС не-ЛПВП} = \text{ОХС} - \text{ЛПВП}$$

*Определение уровней аполипопротеина В и аполипопротеина А1.*  
Концентрацию аполипопротеина В и аполипопротеина А1 определяли в

сыворотке крови иммунотурбидиметрическим методом с помощью тест-систем Вектор Бест, производство Россия. Ориентиром уровня АПО А1 были нормативные значения, представленные в инструкции к набору для ИФА (АПО А1 у женщин: 112–222; АПО А1 у мужчин: 101–172 мг/дл), для АПО В нормативным служил его целевое значение, характерное для пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска – 65 мг/дл [48]. Отношение АПО В / АПО А1 считалось повышенным  $> 0,9$  у мужчин и  $> 0,8$  у женщин [280, 392]. Состояние углеводного обмена оценивали согласно рекомендациям ВОЗ (1999) (Таблица 2).

Таблица 2 – Диагностические критерии сахарного диабета и других нарушений гликемии (ВОЗ, 1999)

| Результаты оценки                 | Глюкоза капиллярной крови натощак, ммоль/л | Через 2 часа после нагрузки, ммоль/л |
|-----------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------|
| Норма                             | $< 5,5$                                    | $< 7,8$                              |
| Нарушение толерантности к глюкозе | $< 6,1$                                    | 7,8–11,1                             |
| Нарушение гликемии натощак        | $\geq 5,6$                                 | 6,7–7,8                              |
| Сахарный диабет                   | $\geq 6,1$                                 | $\geq 11,1$                          |

*Расчет скорости клубочковой фильтрации.* Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле СКД-EPI (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) (2009 г., модификация 2011 г.):

Для мужчин:

$$\text{СКФ} = 141 \times \min(\text{Scr}^*/0,9, 1) - 0,411 \times \max(\text{Scr}^*/0,9, 1) - 1,209 \times 0,993$$

Возраст

Для женщин:

$$\text{СКФ} = 144 \times \min(\text{Scr}^*/0,7, 1) - 0,329 \times \max(\text{Scr}^*/0,7, 1) - 1,209 \times 0,993$$

Возраст

\* креатинин сыворотки, мг/дл в норме СКФ  $\geq 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>

*Определение NT-proBNP.* Для определения уровня NT-proBNP использовали набор реагентов «NT-proBNP-ИФА-Бест», Россия. Данный тест основан на методе

количественного твердофазного иммуноферментного анализа типа «сэндвич». Собранные образцы центрифугировали, полученная плазма замораживалась, образцы хранились при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ . Принцип метода основан на конкурентной реакции между немеченным пептидом стандартов и образцов и меченной пероксидазой хренаналином (конъюгат). Концентрация конъюгата одинакова во всех ячейках. С увеличением концентрации пептида в стандарте связывание конъюгирующего конъюгата пропорционально уменьшается. После удаления несвязывающего конъюгата отмывкой в ячейки вносился ТМБ. По результатам определения оптической плотности стандартов строилась калибровочная кривая, концентрация BNP-фрагмент proBNP определялась с помощью данной кривой. Нормальным значением NT-proBNP считали менее 125 пг/мл.

*Определение маркеров системного воспаления и стабильности АСБ (вчСРБ, цитокины, цистатин С, ММП-9).* 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 недель в обычной морозильной камере при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ , далее с хладагентом доставляли в низкотемпературный холодильник ( $-70^{\circ}\text{C}$ ) компании Вектор БЕСТ, Россия.

*Определение высоко чувствительного С-реактивного белка.* С-реактивный белок определяли высокочувствительным методом ИФА с помощью тест-системы ELISA (Biomerica), США. Референсные значения 0–5 мг/л.

*Определение содержания цитокинов.* Концентрация ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО-альфа, МСР-1, VEGF определяли в сыворотке крови методом ИФА с помощью тест-систем Вектор Бест, Россия. Для оценки уровня 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 $\beta$  составил 1,6 пг/мл, ИЛ-6 – 2 пг/мл, ИЛ-8 – 2 пг/мл, ИЛ-10 – 5 пг/мл, ФНО-альфа – 6 пг/мл, МСР-1 – 74–760 пг/мл.,



VEGF – 691 мЕ/мл. Значения выше средней величины считали повышенными.

*Определение уровня цистатина С.* Концентрацию цистатина С определяли в сыворотке крови методом ИФА с помощью тест-систем Вектор Бест, Россия. Ориентиром были нормативные значения, представленные в инструкции к набору для ИФА (0,5–1,6 мкг/л).

*Определение матричной металлопротеиназы-9.* Для количественного определения уровня ММП-9 использовали тест-систему SEA553Hu Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit (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 приема препаратов. В пробирку с ЭДТА забирали 5 мл крови взятой из вены пациента. Хранение осуществлялось не более 2 недель в обычной морозильной камере при температуре –20 °С, далее с хладагентом доставляли в низкотемпературный холодильник (–70 °С) в лабораторию молекулярных механизмов патологических процессов ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» СО РАН.

*Выделение ДНК.* Образцы крови размораживали и отбирали 200 мкл для дальнейшего анализа. Для избавления от эритроцитов образцы дважды обрабатывали буфером для лизиса (155 mM NH<sub>4</sub>Cl, 10 mM KHCO<sub>3</sub>, 0,10 mM EDTA) в соотношении 1 : 10 в течение 10 минут, центрифугировали 1 500 g в течение 5 мин при комнатной температуре. Полученный осадок растворяли в 400 мкл фосфатно-солевого буфера и далее выделяли ДНК стандартным фенол-хлороформным методом. Концентрацию ДНК в полученных образцах оценивали с помощью спектрофотометра NanoDrop (Thermo Fisher Scientific, США).

*Полимеразная цепная реакция (ПЦР) с детекцией в режиме реального времени.* Оценку относительной длины теломер проводили методом монохромного мультимплекса с помощью ПЦР в режиме реального времени (monochrome multiplex quantitative PCR, MMQPCR) [166]. Праймеры для определения относительной длины теломер были подобраны на консервативные теломерные повторы, поэтому число сайтов посадки для праймеров снижается при уменьшении длины теломер. В качестве нормализатора использовали гены альбумина, представленные в геноме человека единственной копией. Праймеры, использованные в работе, синтезированы в компании «Биоссет» (Новосибирск, Россия) (Таблица 3).

Таблица 3 – Последовательность праймеров

| Ген      | Праймеры | Последовательность 5'-3'                             |
|----------|----------|------------------------------------------------------|
| Теломеры | Прямой   | ACACTAAGGTTTGGGTTTGGGTTTGGGTTTGGGTTAGTGT             |
|          | Обратный | TGTTAGGTATCC STATCCSTATCCSTATCCSTATCCSTAACA          |
| Альбумин | Прямой   | CGGCGGCGGGCGGCGCGGGCTGGGCGGAAATGCTGCACAGAATCC<br>TTG |
|          | Обратный | CCCCGGCCCCGCGCGCCCGTCCCGCCGAAAGCATGGTCGCCTGTT        |

Реакцию проводили одновременно с праймерами на теломерные повторы и однокопийный ген в одной реакции. ПЦР-реакцию проводили с использованием набора БиоМастер HS-qPCR SYBR Blue («Биолабмикс», Россия). Реакционная смесь состояла из 20 нг геномной ДНК, 12,5 мкл ПЦР буфера, 2 мкл 10nM

праймеров на теломеры, 2 мкл 10nM праймеров одного из однокопийных генов и воды до 25 мкл.

Для построения калибровочной кривой использовали образцы ДНК из крови здорового молодого мужчины 25 лет, кривую строили по 5 точкам с трёхкратным разведением (150 нг, 50 нг, 16,7 нг, 5,55 нг и 1,85 нг на точку). Эффективность реакции ПЦР для каждой пары праймеров составляла 108–113 %. ПЦР-реакцию ставили в двух повторах. Реакцию проводили на амплификаторе C1000 Touch CFX96 (Bio-Rad, США).

Параметры реакции были адаптированы в соответствии с особенностями используемого буфера для ПЦР. ПЦР-реакция состояла из следующих стадий: 15 мин на 95 °C; 2 цикла: 15 с на 94 °C, 5 с на 49 °C; 32 цикла: 15 с на 94 °C, 10 с на 62 °C, 15 с на 63 °C со снятием сигнала (для теломер, на ранних циклах выхода сигнал от однокопийных генов не превышает порога детекции), 10 с на 80 °C, 15 с на 84 °C со снятием сигнала (для однокопийных генов, на данной температуре ампликон с теломерного района полностью расплавлен). В конце амплификации оценивали кривую плавления, для контроля неспецифической амплификации.

С помощью программы CFX Manager получали усредненные значения циклов выхода каждого образца. С помощью программы MS Excel строили калибровочные кривые на основе циклов выхода стандартной ДНК (образца ДНК, используемого для построения калибровочной кривой) и высчитывали линии тренда двух кривых для каждого планшета, отдельно для теломер и отдельно для однокопийного гена. Вычисляли отношение  $T / S$  (telomere/single copy gene), где  $T$  – это количество нанограммов стандартной ДНК, которое соответствует циклу выхода экспериментального образца для теломер,  $S$  – количество нанограммов стандартной ДНК, которое соответствует циклу выхода экспериментального образца для однокопийного гена. Образцы с  $T / S > 1,0$  имеют среднюю длину теломер больше, чем у стандарта ДНК, образцы с  $T / S < 1,0$  имеют среднюю длину теломер меньше, чем у стандартна ДНК. Единица измерения – условные единицы (у. е.)

*Выделение микро-РНК.* В пробирку со 100 мкл плазмы добавляли 400 мкл лизирующего раствора (4 М гуанидин изотиоцианат, 25 мМ цитрат натрия, 0,3 % саркозил, 3 % ДТТ), 10 мкл сорбента и 0,5 мкг tRNA. Пробирки помещали в термошейкер 10 мин при 65 °С и 1 300 об/мин. Раствор центрифугировали 2 мин при 10 000 g, добавляли к нему равный объем изопропанола, перемешивали и оставляли при комнатной температуре на 5 мин. Далее центрифугировали 10 мин при 12 000 g, супернатант удаляли, осадок промывали: 500 мкл 70 % этанола, затем 300 мкл ацетона. После отмывок в каждую пробирку к осадку добавляли 200 мкл элюирующего раствора, ресуспендировали осадок на вортексе и инкубировали в термошейкере 5 мин при 65 °С и 1 300 об/мин. Переносили надосадочную жидкость в отдельные пробирки и добавляли ингибитор РНКаз Ribolock до концентрации 1 ед/мкл.

*Детекция микро-РНК с помощью ОТ-ПЦР-РВ.* Для выявления зрелых микро-РНК и малой РНК U6 использовали обратную транскрипцию зрелой миРНК с помощью длинного праймера со шпилькой, с последующей детекцией, полученной кДНК с помощью ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ) (Рисунок 2). Для каждой микро-РНК отдельно проводили реакцию обратной транскрипции с последующей ПЦР-РВ. Для каждого образца реакции обратной транскрипции и ПЦР проводили в одном повторе.

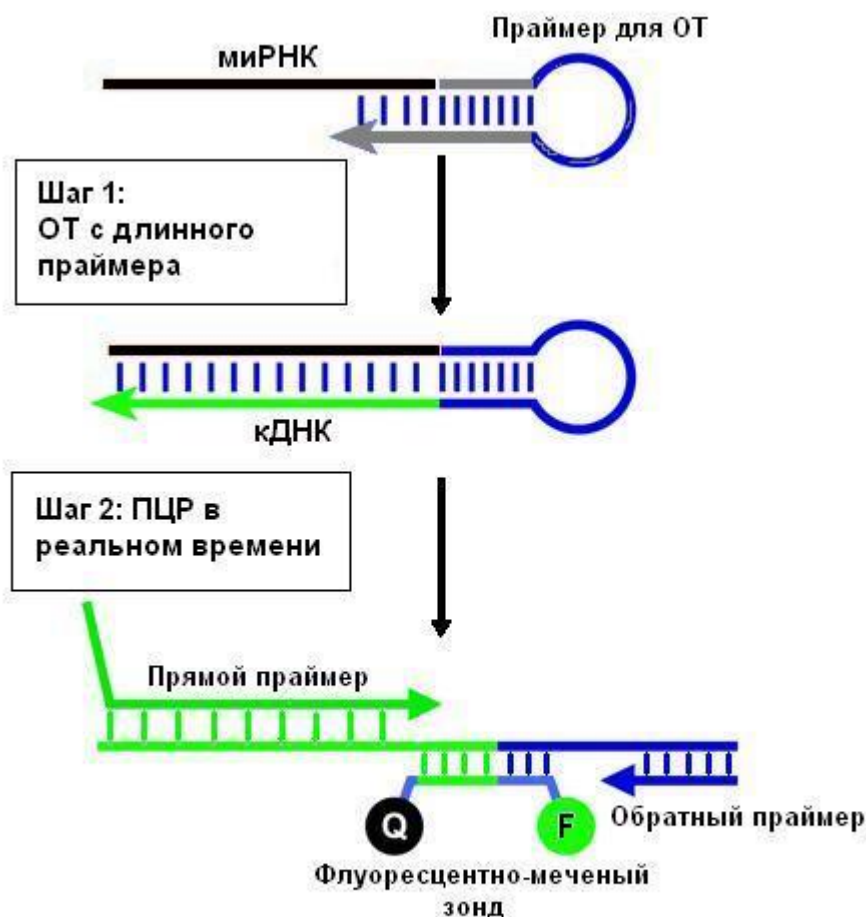


Рисунок 2 – Схема детекции микро-РНК с помощью ПЦР-РВ

*Реакция обратной транскрипции.* Для обратной транскрипции использовали лиофилизированную смесь «Мастер-микс ОТ» (АО «Вектор-Бест», Россия). Реакцию проводили в течение 15 мин при 16 °С, 15 мин при 42 °С, затем обратную транскриптазу инактивировали 2 мин при 95 °С и отбирали 3 мкл полученной смеси для ПЦР-РВ.

*ПЦР в реальном времени.* Для проведения ПЦР-РВ использовали амплификатор CFX96 (Bio-Rad Laboratories, США) и лиофилизированные смеси «Мастер-микс ПЦР» (АО «Вектор-Бест», Россия). Протокол ПЦР: предварительный прогрев при 94 °С – 2 мин, 50 основных циклов: денатурация при 94 °С – 10 с, отжиг и элонгация: 60 °С – 20 сек. Для каждого образца анализ проводили в одном повторе.

Нормировку содержания миРНК проводили на количество референсной микро-РНК (миР-23а2 и миР-451) с помощью метода  $2^{-\Delta Cq}$  [269].

$$C_{\text{отн.}} = \frac{(1 + E_{\text{miR}})^{Ct, \text{miR}}}{(1 + E_{\text{реф}})^{Ct, \text{реф}}},$$

где  $E$  – эффективность реакции амплификации исследуемой или референсной миРНК;

$Ct$  – пороговый цикл реакции.

Если эффективность реакций обеих систем  $\approx 1$  (т. е. 100 %), то уравнение приобретает вид:

$$C = 2^{-(Ct, \text{miR} - Ct, \text{реф})}$$

*Индекс висцерального ожирения.* Расчет ИВО по формулам:

для мужчин ИВО =  $[OT/39,68 + (1,88 \times ИМТ)] \times (ТГ/1,03) \times (1,31/ЛПВП)$

для женщин ИВО =  $[OT/36,58 + (1,89 \times ИМТ)] \times (ТГ/0,81) \times (1,52/ЛПВП)$

Для оценки кардиоваскулярного риска использовались следующие возрастные показатели: < 30 лет – 2,52; 30–42 года – 2,23; 42–52 года – 1,92; 52–66 лет – 1,93; > 66 лет – 2,0. Превышение указанных значений ИВО свидетельствует о существенном возрастании сердечно-сосудистого риска [32].

### 2.3.3 Инструментальные методы обследования

*Измерение артериального давления (АД).* Измерение АД проводилось по стандартной методике Н. С. Короткова на плечевой артерии. Оценивались средние показатели АД после трех измерений с интервалом 2–3 мин.

*Электрокардиография.* ЭКГ регистрировали в 12 отведениях

(6 стандартных, 6 грудных) с помощью аппарата «Schiller».

*Эхокардиография.* ЭхоКГ проводили с помощью ультразвукового сканера «Acuson Aspen» (США) по общепринятой методике из парастернального и апикального доступов при помощи датчика, имеющего частоту 2,5 МГц. Измеряли размеры полостей левых и правых отделов сердца, а также их функциональные характеристики. Изучались показатели диастолической функции ЛЖ. Оценивались следующие параметры: сократительная способность миокарда, наличие зон гипо- и акинеза, аневризмы, клапанный аппарат сердца в двухмерном, одномерном режимах и в режимах импульсной и непрерывно-волновой ЭХО-КГ. Фракция выброса ЛЖ рассчитывалась по формуле Тейхольца.

Массу миокарда левого желудочка рассчитывали по формуле:

$$M = 1,04 ([KDP + TЗСЛЖ + ТМЖП]^3 - [KDP]^3) - 13,6,$$

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

KDP – конечный диастолический размер (в мм);

TЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка (в мм);

ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки (в мм).

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 м<sup>2</sup>).

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

*Определение толщины эпикардальной жировой ткани как маркера висцерального ожирения с помощью эхокардиографии.* С целью максимальной стандартизации методики оценки ЭЖТ проводилось определение линейной тЭЖТ

с помощью ЭХОКГ в В-режиме в стандартной левой парастернальной позиции только по длинной оси левого желудочка [241, 243]. Измерение тЭЖТ за правым желудочком (ПЖ) проводилось по двум причинам:

- в этой локализации скопление ЭЖТ, по данным патологоанатомических исследований, является максимальным [342];
- парастернальная позиция по длинной оси ЛЖ позволяет провести наиболее точное измерение тЭЖТ за ПЖ с возможностью оптимальной и максимально стандартизированной ориентации курсора в каждом конкретном случае.

Эпикардальная жировая ткань определялась (ЭЖТ) как ЭХО – негативное пространство между свободной стенкой миокарда ПЖ и висцеральным листком перикарда, её толщина измерялась перпендикулярно свободной стенке ПЖ в конце систолы в 3 последовательных сердечных сокращениях (фиксирувалось среднее значение с округлением до целых чисел). Колебания тЭЖТ после повторных измерений составили  $(0,5 \pm 0,2)$  мм, что указывает на высокую воспроизводимость используемой методики. В каждом случае измерение проводилось по линии максимально возможно перпендикулярной аортальному кольцу, которое использовалось как анатомический ориентир.

На основании имеющихся результатов исследований в качестве критерия эпикардального (висцерального) ожирения использовались следующие значения ТЭЖ:  $\geq 5$  мм для лиц моложе 45 лет,  $\geq 6$  мм для лиц от 45 до 55 лет,  $\geq 7$  мм для лиц старше 55 лет [89].

Цветное дуплексное сканирование экстракраниальных артерий проводили на аппарате ультразвуковой диагностики Vivid q фирмы General Electric (США) при помощи линейных датчиков с частотой 5–7 МГц.

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. С учетом Европейских рекомендаций по профилактике ССЗ в клинической практике 2016 г. [220] независимая оценка ТИМ общей сонной артерии для стратификации ССР отдельно не проводилась в связи с методологической уязвимостью и малой прогностической значимостью данного параметра [48], однако увеличение ТКИМ  $\geq 1,5$  мм для ОСА, или локальное увеличение ТКИМ на 0,5 мм или на 50 % от значения близлежащего участка КИМ [273], или наличие локальной, выступающей в просвет артерии структуры любой высоты, которая специалистом может быть расценена как АСБ, либо диффузное утолщение стенки артерии высотой более 1,5 мм идентифицировалось как наличие АСБ [323]. 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 North American Stenosis Carotid Endarterectomy Trial и European Carotid Stenosis Trial [48, 340].

*Коронарная ангиография.* Всем пациентам выполняли КАГ на ангиографическом аппарате INNOVA 3 100 (США). В большинстве случаев использовался трансрадиальный доступ, при технических трудностях – трансфеморальный. Пункции артерии проводилась 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. Оценивали тип кровоснабжения, степень стеноза, количество и анатомию пораженных КА.

*Определение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса, лодыжечно-плечевого индекса, индекса аугментации, биологического (сосудистого) возраста.* Определение показателей жесткости сосудистой стенки проводили с использованием сфигмоманометра VaSera VS-1 500N, производства FUKUDA DENSHI (Япония). Аппарат неинвазивно измерял АД на 4 конечностях с одновременной записью ЭКГ, фонокардиографии (ФКГ) и пульсовых волн на артериях 4 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.

Оценку СЛСИ проводили в зависимости от возраста и сопоставляли с имеющимися данными по российской популяции [102, 161, 162].

Лодыжечно-плечевой индекс – показатель, используемый для неинвазивного скрининга и диагностики заболеваний периферических артерий нижних конечностей. Диагностическим критерием атеросклероза артерий нижних конечностей считали ЛПИ  $< 0,9$  [48].

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

Формула для расчета СРПВ от аортального клапана до голени представлена в инструкции по эксплуатации:

$$\text{СРПВ справа} = L / (R\text{-tb} + R\text{-tba}) \text{ м/с}$$

$$\text{СРПВ слева} = L / (L\text{-tb} + L\text{-tba}) \text{ м/с}$$

Все расстояния выражаются в см, время также – в м/с. Для получения скорости в м/с все расстояния переводились в метры, время в секунды.

Биологический возраст определялся автоматически на основании данных сердечно-лодыжечного сосудистого индекса и представлялся 4-летним интервалом [102]. Для расчета коэффициента брались средние значения диапазона.

Коэффициент возраста рассчитывался как отношение паспортного и биологического возраста. Значение коэффициента менее единицы расценивалось как один из маркеров СРСС.

Диагностика СРСС проводилась с использованием ранее предложенных нами критериев с незначительной модификацией. Был изменен целевой показатель ЛПНП с менее 1,8 ммоль/л до менее 1,4 ммоль/л [48, 106], а также учитывался коэффициент паспортного/биологического возраста:

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, или коэффициент отношения паспортного возраста к биологическому  $< 1$ ;
- укорочение относительной длины теломер [121, 137, 138, 237, 265, 283, 296, 302, 303, 360, 400].

К дополнительным критериям были отнесены:

- ИМТ  $> 25 \text{ кг/м}^2$ ;
- дислипидемия ( $\text{ОХС} \geq 4,9 \text{ ммоль/л}$  или  $\text{ХС ЛПНП} \geq 1,4 \text{ ммоль/л}$ , либо  $\text{ТГ} \geq 1,7 \text{ ммоль/л}$ , или  $\text{ХС ЛПВП} \leq 1 \text{ ммоль/л}$ );
- повышение хотя бы одного провоспалительного цитокина (ИЛ-1Ra, ИЛ-6, ИЛ-8) или снижение уровня противовоспалительного ИЛ-10;
- наличие атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий (вместо ТКИМ  $> 0,9 \text{ мм}$ );
- нарушение гликемии натощак ( $\text{глюкоза} \geq 6,1 - 6,9 \text{ ммоль/л}$  венозной крови);
- повышение ММП-9;
- признаки биологического старения (алопеция и поседение в молодом возрасте) [4, 6, 28, 79, 99, 106, 250, 283, 330, 337, 376, 398].

Сочетание двух основных (один из которых обязательно увеличение СЛСИ, или укорочение относительной длины теломер) и трех дополнительных признаков, или наличие всех четырех основных признаков мы рассматривали в качестве диагностического критерия СРСС с учетом возрастных характеристик пациентов [121].

*Нейропсихологическое исследование.* Оценка состояния когнитивных функций производилась с помощью скрининговой нейропсихологической шкалы – MMSE (Mini-mental state examination). Согласно показателям шкалы MMSE (от 0 до 30) сумма баллов, равная или превышающая 28, указывает на нормальное состояние когнитивных функций, 27–24 балла – синдром умеренных когнитивных нарушений, оценка ниже 24 баллов – тяжелое когнитивное нарушение.

Оценка уровня тревоги и депрессии проводилось с использованием Госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale). Наличие 0–7 баллов считалось нормой, то есть отсутствием достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии, 8–10 баллов – «субклинически выраженная тревога/депрессия», 11 баллов и выше – «клинически выраженная тревога/депрессия».

Мультифокальный атеросклероз диагностировался при поражении минимум двух сосудистых бассейнов [11]. Атеросклеротическое поражение коронарного русла по данным КАГ и брахиоцефальных артерий по данным УЗДГ БЦА или наличие перенесенного ОНМК в анамнезе считалось критерием двухсосудистого поражения.

#### **2.3.4 Статистический анализ материала**

Расчет необходимого размера выборки произведен для выявления предикторов негативных событий (СРСС, увеличения тЭКЖ, укорочения теломер). В качестве гипотезы использовалось предположение частоты негативных событий 20 % в одной группе ( $Pr(Y = 1|X = 1) H_0 = 0.2$ ), частота предиктора в среднем считалась равной 50 % ( $X_{\text{рагн}} \pi$ ). Предполагалось, что эффект влияния предиктора приводит к повышению шансов более чем в 3 раза. Для 5 % ошибки первого рода и 80 % мощности в модели логистической регрессии потребуется минимум 103 пациента в одной группе для выявления предиктора, соответствующего гипотезе. Расчеты размера выборки произведены в программе G\*power версии 3.1.9.7 (Германия) и основаны на численном методе оценки мощности для статистики Вальда коэффициента модели логистической регрессии, разработанным Лилисом, Лином и Вильямсом (Рисунки 3 и 4) [271].

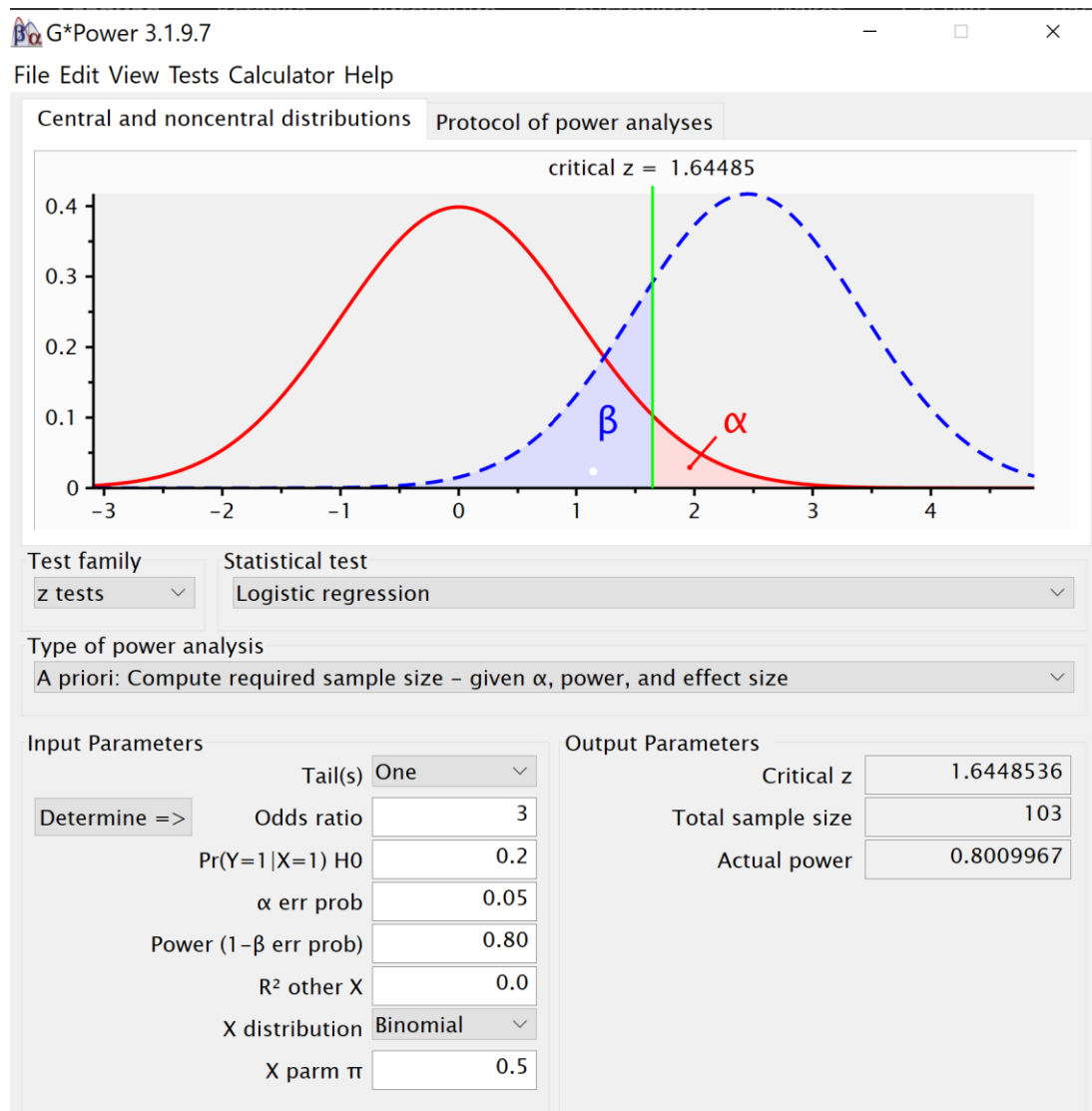


Рисунок 3 – Расчет размера выборки для выявления предикторов в одной группе

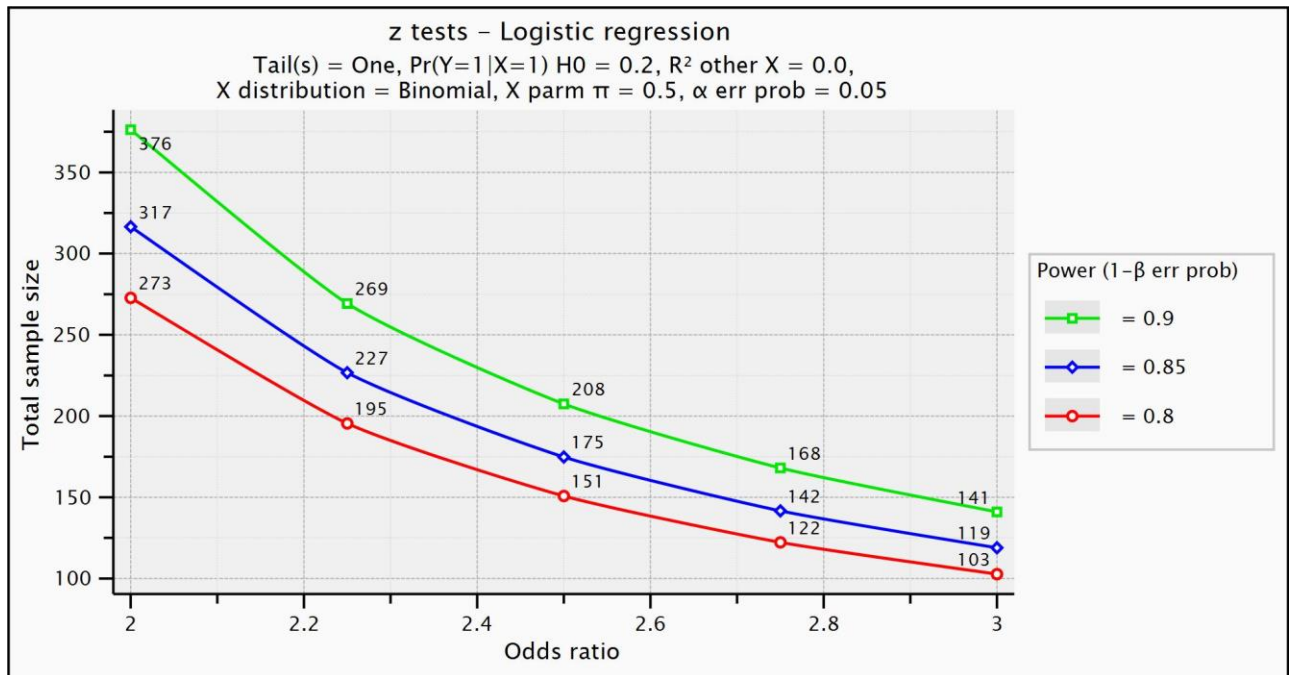


Рисунок 4 – Зависимость размера выборки для логистической регрессии от величины отношения шансов (от 2 до 3) и мощности (от 80 % до 90 %)

Структурированный сбор данных для исследования осуществлялся в электронные таблицы, частотным анализом выполнялось исследование на полноту и наличие ошибок ввода у бинарных и категориальных переменных, методами Тьюки (Tukey's boxplot), Хампела (Hampel's rule), Грабса (Grubbs' test) и хи-квадрат (Chi-squared test) проводился разведочный анализ для выявления выпадающих значений – «выбросов» (outliers) у непрерывных переменных. Пропущенные значения измерений оставлялись без изменений, т. е. методы восполнения пропусков путем замены на средние значения или посредством регрессионных формул не применялись.

Эмпирические распределения данных испытывались на согласие с законом нормального распределения по критерию Шапиро – Уилка (Shapiro - Wilktest) и графически построением гистограмм и плотностей распределений с вычислением вспомогательных статистик – минимума, Q1, медианы, Q3, максимума, среднего и стандартного отклонения, коэффициента асимметрии (skewness) и коэффициента эксцесса (kurtosis). На рисунках 5 и 6 приведены в качестве примера две построенные диаграммы для нормальных и ненормальных распределений с

различными характеристиками. Проверка гомоскедастичности (homoscedasticity), иначе говоря, согласованности отклонений у показателей между группами проводилась F-критерием Фишера (F-test). Результаты тестирования на нормальность и гомоскедастичности приведены в Приложении, таблица А. 1. С учетом того, что распределения исследуемых непрерывных показателей в большинстве случаев (16,6 %) отличались от нормальных для описательной статистики использовались квартили, межгрупповое сравнение производилось непараметрическими критериями.

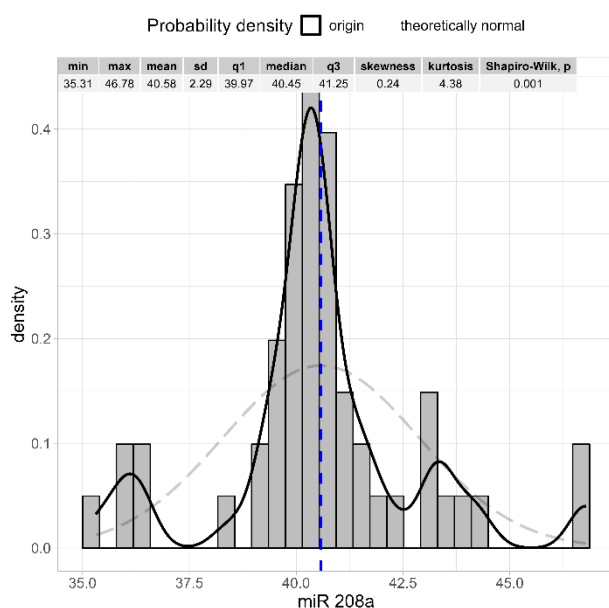


Рисунок 5 – Диаграмма ненормального распределения miR-208a в группе больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом

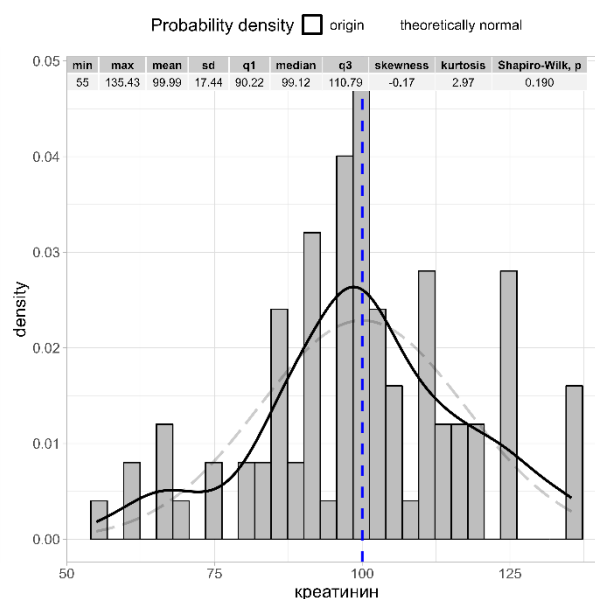


Рисунок 6 – Диаграмма нормального распределения показателя уровня креатинина в группе больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом

Дескриптивные характеристики представлены в виде медиана [первый квартиль; третий квартиль] (МЕД [Q1; Q3]) для непрерывных данных; количество пациентов, частота [нижняя граница 95 % ДИ; верхняя граница 95 % ДИ] для бинарных данных с вычислением границ доверительных интервалов (ДИ) по формуле Вильсона (Wilson); количество и частота пациентов в каждой категории



у категориальных данных.

Для статистической проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений в сравниваемых группах использовался U-критерий Манна – Уитни (Mann – Whitney Utest), производилась оценка абсолютного смещения распределений вычислением псевдо медианы парных разностей значений между группами с построением 95 % ДИ для смещения и относительного смещения расчетом стандартизированной разницы средних с 95 % ДИ. Бинарные и категориальные показатели между группами сравнивались точным критерием Фишера (Fishertest). Попарные ассоциации между двумя непрерывными переменными исследовались путем расчета коэффициентов корреляции Спирмена (Spearman'srankcorrelationcoefficient), между другими типами переменных с помощью бисериальных коэффициентов корреляции. Построениями логистических регрессий выявлялись предикторы негативных событий. Модели многофакторных регрессий строились методами прямого и обратного шага из однофакторных моделей для не коррелируемых ( $|r| < 0,3$ ) ковариат с достигнутыми уровнями значимости  $p$  не более 0,3. Методами ROC-анализа для формул риска многофакторных моделей рассчитывался наилучший по сумме чувствительности и специфичности порог риска, оценивались с 95 % ДИ прогностические характеристики: чувствительности (sensitivity), специфичности (specificity), частоты случаев метода (apparent prevalence), фактической частота случаев (true prevalence), положительной прогностической ценности (positive predictive value), отрицательного прогностического значения (negative predictive value), положительного и отрицательного отношения правдоподобия (positive likelihood ratio, negatuive likelihood ratio). Тестом Хосмера – Лемешова (Hosmer – Lemeshow) исследовали согласованность прогностических частот многофакторных моделей с фактическими частотами негативных событий. Предикторы, вошедшие в многофакторную модель, но не показавшие статистической значимости, включались в модель согласно информационному критерию Акаике (AIC) [126].

Все сравнительные тесты были двусторонними. Проверка статистических

гипотез проводилась при критическом уровне значимости  $p = 0,05$ , т. е. различие считалось статистически значимым, если  $p < 0,05$ .

Статистические расчёты проводились в IDE RStudio (версия 2023.09.1 Build 494 © 2009–2024 Posit Software, PBC, США, URL <https://posit.co/download/rstudio-desktop/>) на языке R (версия 4.1.3 (2022–03–10), Австрия, URL <https://www.R-project.org/>) с пакетами программ для обработки таблиц dplyr (версии 1.0.8), для работы с бинарными данными binom (версии 1.1–1.1), графики строились с помощью пакета ggplot2 (версия 3.5.0 © Posit Software, PBC, США, URL <https://ggplot2.tidyverse.org/>).

### **ГЛАВА 3 КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ПОГРАНИЧНЫМИ СТЕНОЗАМИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФЕНОТИПА (РЕТРОСПЕКТИВНАЯ И ОПИСАТЕЛЬНАЯ ЧАСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ)**

Больные стабильной ИБС с пограничными стенозами КА составляют до 45 % всех больных стабильной ИБС [44]. По данным Американского руководства по реваскуляризации КА (ACC/ANA/SCAI, 2021) для определения значимого стеноза и разработки стратегии реваскуляризации используется визуальная оценка тяжести стеноза  $\geq 50$  % для ствола левой КА и  $\geq 70$  % для остальных КА [124]. Несмотря на то, что протяженность поражения может влиять на его физиологическую тяжесть (т. е. более протяженное умеренное поражение может привести к большей ишемии, чем очаговое тяжелое поражение), не существует стандартных предельных значений длины поражения, используемых для классификации тяжести стеноза. Ангиографически пограничный стеноз КА определяется при диаметре стеноза 40–69 % и, как правило, требует дополнительного обследования для оценки функциональной значимости [391].

Общая выборка ретроспективной части исследования и группы активного наблюдения составила 459 человек. Количество мужчин было достоверно выше у больных с фенотипом ИБС без СД и МНФО (84,4 %) по сравнению с фенотипом с СД (58,5 %,  $p < 0,001$ ) и фенотипом с МНФО (75,5 %,  $p = 0,045$ ) и в группе с фенотипом МНФО (75,5 %) в сравнении с группой с СД (58,5 %);  $p = 0,005$ . Группы больных с различными фенотипами стабильной ИБС не различались по возрасту. Диагноз ИБС у всех был подтвержден клиническими проявлениями, наличием положительного нагрузочного теста или визуализирующими методиками (УЗИ сердца, сцинтиграфия). Различия по ИМТ и частоте ожирения соответствовали распределению по группам. При том, что АГ имела место у абсолютного большинства обследованных, группа больных с фенотипом стабильной ИБС с пограничными стенозами КА без МНФО и СД

характеризовалась более низкой частотой АГ (89 % [84 %; 93 %] vs 97 % [92 %; 99 %] в группе с СД,  $p = 0,022$ , и 96 % [92 %; 98 %] в группе с МНФО,  $p = 0,013$ ), более поздним возрастом манифестации АГ (50 [44; 55] лет vs 46 [39; 52] лет в группе с СД,  $p = 0,009$ , и 47 [41; 52] лет в группе с МНФО,  $p = 0,035$ ), меньшей длительностью АГ (6,0 [2,0; 10,0] лет vs 10,0 [5,0; 17,25] лет в группе с СД,  $p < 0,001$ , и 10,0 [5,0; 15] лет в группе с МНФО,  $p = 0,004$ ) и меньшей частотой рефрактерной АГ (6,5 % [3,6 %; 12,3 %] по сравнению с 19,8 % [13,1 %; 28,4 %] в группе с СД ( $p = 0,004$ ) и 19,2 % [13,8 %; 27,3 %] в группе с МНФО ( $p = 0,002$ ), но более высокой частотой курения (33,3 % [28 %; 41 %] vs 14,2 % [9 %; 22 %] в группе с СД,  $p < 0,001$ , и 20,4 % [15 %; 28 %] в группе с МНФО,  $p = 0,008$ ). Больные с фенотипом стабильной ИБС и СД с пограничными стенозами КА имели более высокую частоту Q-негативного ИМ (19,8 % [13 %; 28 %] vs 9,1 % [6 %; 14 %] в группе больных без СД и МНФО,  $p = 0,011$ , и 10,2 % [7 %; 17 %] в группе с МНФО,  $p = 0,049$ ), большую частоту 3 ФК стенокардии (28,3 % [21 %; 39 %] vs 8,6 % [5 %; 14 %] в группе больных без СД и МНФО,  $p < 0,001$ , и 10,8 % [7 %; 16 %] в группе с МНФО,  $p < 0,001$ ) и более высокий балл по результатам сцинтиграфии миокарда (6,00 [3,00; 9,00] vs 3,00 [0,00; 5,00] в группе без СД и МНФО,  $p < 0,001$ , и 5,00 [0,00; 6,00] в группе с МНФО,  $p = 0,004$ ). У больных с фенотипом стабильной ИБС с пограничными стенозами КА и МНФО без СД в более молодом возрасте развивался ИМ (47,0 [44; 53,75] лет vs 55,0 [48; 58] лет в группе без СД и МНФО,  $p = 0,006$ , и 55,0 [49,5; 57] лет в группе с СД,  $p = 0,002$ ) (Таблица 4).

Таблица 4 – Клиническая характеристика больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий в зависимости от клинического фенотипа

| Показатель                                  | 1-я группа<br>(ИБС без СД и<br>МНФО)<br>n = 186 | 2-я группа<br>(ИБС с СД)<br>n = 106 | 3-я группа<br>(ИБС с МНФО<br>без СД)<br>n = 167 | p                                            |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Возраст, лет, М<br>[ДИ]                     | 57,0<br>[52,25; 60,0]                           | 59,0<br>[55; 60,0]                  | 57,0<br>[52; 60,0]                              | 1–2 = 0,093<br>1–3 = 0,922<br>2–3 = 0,169    |
| Мужчины, n; %<br>[ДИ]                       | 157; 84,4 %<br>[78,5 %; 88,9 %]                 | 62; 58,5 %<br>[49,0 %; 67,4 %]      | 126; 75,5 %<br>[68,4 %; 81,4 %]                 | 1–2 < 0,001*<br>1–3 = 0,045*<br>2–3 = 0,005* |
| ИМТ, М<br>[ДИ]                              | 26,7<br>[24,3; 28,41]                           | 32,0<br>[28,21; 36,21]              | 33,2<br>[31,20; 35,91]                          | 1–2 < 0,001*<br>1–3 < 0,001*<br>2–3 = 0,020* |
| Ожирение, n, %<br>[95 % ДИ]                 | 0,0 %<br>[0 %; 2 %]                             | 69; 65 %<br>[56 %; 73 %]            | 167; 100 %<br>[97 %; 100 %]                     | 1–2 < 0,001*<br>1–3 < 0,001*<br>2–3 < 0,001* |
| АГ, n; %<br>[95 % ДИ]                       | 166; 89 %<br>[84 %; 93 %]                       | 103; 97 %<br>[92 %; 99 %]           | 161; 96 %<br>[92 %; 98 %]                       | 1–2 = 0,022*<br>1–3 = 0,013*<br>2–3 > 0,999  |
| Возраст манифестации<br>АГ, лет, М<br>[ДИ]  | 50,0<br>[44; 55]                                | 46,0<br>[39; 52]                    | 47,0<br>[41; 52]                                | 1–2 = 0,009*<br>1–3 = 0,035*<br>2–3 = 0,368  |
| Длительность АГ, лет, М<br>[ДИ]             | 6,0<br>[2,0; 10,0]                              | 10,0<br>[5,0; 17,25]                | 10,0<br>[5,0; 15]                               | 1–2 < 0,001*<br>1–3 = 0,004*<br>2–3 = 0,123  |
| Рефрактерная АГ, n; %<br>[ДИ]               | 12; 6,5 %<br>[3,6 %; 12,3 %]                    | 21; 19,8 %<br>[13,1 %; 28,4 %]      | 32; 19,2 %<br>[13,8 %; 27,3 %]                  | 1–2 = 0,004*<br>1–3 = 0,002*<br>2–3 > 0,999  |
| Возраст манифестации<br>ИБС, лет, М<br>[ДИ] | 54,0<br>[49; 58]                                | 55,0<br>[50; 59]                    | 53,0<br>[47; 58]                                | 1–2 = 0,396<br>1–3 = 0,174<br>2–3 = 0,064    |

Продолжение таблицы 4

| Показатель                                                             | 1-я группа<br>(ИБС без СД и<br>МНФО)<br>n = 186 | 2-я группа<br>(ИБС с СД)<br>n = 106 | 3-я группа<br>(ИБС с МНФО<br>без СД)<br>n = 167 | p                                           |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Длительность ИБС,<br>лет, М<br>[ДИ]                                    | 2,0<br>[0,58; 4,0]                              | 2,0<br>[1; 5]                       | 2,0<br>[1; 6]                                   | 1-2 = 0,226<br>1-3 = 0,013*<br>2-3 = 0,345  |
| ПИКС, п; %<br>[95 % ДИ]                                                | 51; 27,4 %<br>[22 %; 34 %]                      | 34; 32,1 %<br>[24 %; 41 %]          | 36; 21,6 %<br>[19 %; 37 %]                      | 1-2 = 0,423<br>1-3 = 0,638<br>2-3 = 0,788   |
| Возраст развития ИМ,<br>лет, М<br>[ДИ]                                 | 55,0<br>[48; 58]                                | 55,0<br>[49,5; 57]                  | 47,0<br>[44; 53,75]                             | 1-2 = 0,987<br>1-3 = 0,002*<br>2-3 = 0,006* |
| Q-позитивный ИМ, п; %<br>[95 % ДИ]                                     | 34; 18,3 %<br>[10 %; 20 %]                      | 13; 12,3 %<br>[7 %; 20 %]           | 19; 11,4 %<br>[8 %; 18 %]                       | 1-2 = 0,724<br>1-3 = 0,529<br>2-3 > 0,999   |
| Q-негативный ИМ, п; %<br>[95 % ДИ]                                     | 17; 9,1 %<br>[6 %; 14 %]                        | 21; 19,8 %<br>[13 %; 28 %]          | 17; 10,2 %<br>[7 %; 17 %]                       | 1-2 = 0,011*<br>1-3 = 0,718<br>2-3 = 0,049* |
| Стенокардия<br>напряжения, п; %<br>[95 % ДИ]                           | 161; 86,5 %<br>[81 %; 91 %]                     | 98; 92,3 %<br>[86 %; 96 %]          | 143; 85,6 %<br>[79 %; 90 %]                     | 1-2 = 0,177<br>1-3 = 0,760<br>2-3 = 0,086   |
| Стенокардия<br>напряжения ФК 1, п; %<br>[95 % ДИ]                      | 14; 7,5 %<br>[5 %; 12 %]                        | 7; 6,6 %<br>[3 %; 13 %]             | 13; 7,8 %<br>[5 %; 13 %]                        | 1-2 > 0,999<br>1-3 > 0,999<br>2-3 > 0,999   |
| Стенокардия<br>напряжения ФК 2, п; %<br>[95 % ДИ]                      | 131; 70,4 %<br>[64 %; 77 %]                     | 61; 57,5 %<br>[50 %; 69 %]          | 112; 67,1 %<br>[60 %; 74 %]                     | 1-2 = 0,089<br>1-3 = 0,565<br>2-3 = 0,240   |
| Стенокардия<br>напряжения ФК 3, п; %<br>[95 % ДИ]                      | 16; 8,6 %<br>[5 %; 14 %]                        | 30; 28,3 %<br>[21%; 39%]            | 18; 10,8 %<br>[7 %; 16 %]                       | 1-2 < 0,001*<br>1-3 = 0,588<br>2-3 < 0,001* |
| Фибрилляция<br>предсердий,<br>пароксизмальная форма,<br>п; % [95 % ДИ] | 5; 7,0 %<br>[3,0 %; 15,4 %]                     | 3; 5,9 %<br>[2,0 %; 15,9 %]         | 7; 8,9 %<br>[4,4 %; 17,2 %]                     | 1-2 > 0,999<br>1-3 = 0,769<br>2-3 = 0,739   |

## Окончание таблицы 4

| Показатель                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 1-я группа<br>(ИБС без СД и<br>МНФО)<br>n = 186 | 2-я группа<br>(ИБС с СД)<br>n = 106 | 3-я группа<br>(ИБС с МНФО<br>без СД)<br>n = 167 | p                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Фибрилляция<br>предсердий,<br>персистирующая форма,<br>n; % [95 % ДИ]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1; 1,4 %<br>[0,2 %; 7,6 %]                      | 2; 3,9 %<br>[1,1 %; 13,2 %]         | 1; 1,3 %<br>[0,2 %; 6,8 %]                      | 1–2 = 0,571<br>1–3 > 0,999<br>2–3 = 0,561   |
| Сцинтиграфия миокарда<br>(средний балл), М<br>[ДИ]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 3,00<br>[0,00; 5,00]                            | 6,00<br>[3,00; 9,00]                | 5,00<br>[0,00; 6,00]                            | 1–2 < 0,001*<br>1–3 = 0,066<br>2–3 = 0,004* |
| Положительный<br>нагрузочный тест, n; %<br>[95 % ДИ]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 136; 73,1 %<br>[66,0 %; 79,2 %]                 | 59; 55,7 %<br>[45,3 %; 65,4 %]      | 91; 54,5 %<br>[46,1 %; 63,5 %]                  | 1–2 = 0,005*<br>1–3 = 0,002*<br>2–3 > 0,999 |
| ХСН с сохраненной ФВ,<br>n; %<br>[95 % ДИ]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 186; 100,0 %<br>[98 %; 100 %]                   | 106; 100,0 %<br>[97 %; 100 %]       | 167; 100,0 %<br>[97 %; 100 %]                   | 1–2 > 0,999<br>1–3 = 0,473<br>2–3 > 0,999   |
| Наследственность по<br>ССЗ, n; %<br>[95 % ДИ]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 66; 35,5 %<br>[30 %; 43 %]                      | 40; 37,7 %<br>[29 %; 48 %]          | 64; 38,3 %<br>[31 %; 46 %]                      | 1–2 = 0,800<br>1–3 = 0,740<br>2–3 > 0,999   |
| Курение, n; %<br>[95 % ДИ]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 62; 33,3 %<br>[28 %; 41 %]                      | 15; 14,2 %<br>[9 %; 22 %]           | 34; 20,4 %<br>[15 %; 28 %]                      | 1–2 < 0,001*<br>1–3 = 0,008*<br>2–3 = 0,197 |
| Курение в прошлом,<br>n; % [95 % ДИ]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 31; 16,7 %<br>[12 %; 23 %]                      | 18; 16,9 %<br>[11 %; 25 %]          | 33; 19,8 %<br>[15 %; 27 %]                      | 1–2 > 0,999<br>1–3 = 0,490<br>2–3 = 0,633   |
| Примечание: * статистически значимое различие показателей; АГ – артериальная гипертензия; ИМ – инфаркт миокарда; ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; МНФО – метаболически нездоровый фенотип ожирения; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; СД – сахарный диабет; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ФВ – фракция выброса; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность. |                                                 |                                     |                                                 |                                             |

При оценке биохимического анализа крови показатели гликемии соответствовали распределению по группам с учетом наличия СД. Были

выявлены определенные изменения в сфере липидного обмена. Больные с фенотипом стабильной ИБС с пограничными стенозами КА и СД характеризовались наиболее высоким уровнем ОХС (4,98 [4,31; 6,35] ммоль/л vs 4,71 [4,20; 5,60] ммоль/л в группе без СД и МНФО,  $p = 0,030$ , и 4,69 [3,66; 5,44] ммоль/л в группе с МНФО,  $p = 0,006$ ) и наибольшей частотой гипертриглицеридемии (57,5 % [48,0 %; 66,5 %] vs 27,4 % [21,8 %; 34,6 %] в группе без СД и МНФО,  $p < 0,001$ , и 43,7 % [36,4 %; 51,3 %] в группе с МНФО,  $p = 0,035$ ), при сопоставимом с пациентами других фенотипов значениями ХС ЛПНП и ХС ЛПВП. В группе больных с фенотипом стабильной ИБС без СД и МНФО оказались минимальными значения ТГ (1,40 [1,04; 1,90] ммоль/л vs 1,90 [1,31; 2,58] ммоль/л в группе с СД,  $p < 0,001$ , и 1,67 [1,27; 2,27] ммоль/л в группе МНФО,  $p < 0,001$ ) и частота их повышения (27,7 % [21,8 %; 34,6 %] vs 57,5 % [48,0 %; 66,5 %] в группе с СД,  $p < 0,001$  и 43,7 % [36,4 %; 51,3 %] в группе с МНФО,  $p = 0,002$ ). В группе больных с фенотипом стабильной ИБС с МНФО уровни АЛТ (25,8 [20,22; 35,38] Ед/л vs 20,5 [15,30; 29,20] Ед/л в группе без СД и МНФО,  $p < 0,001$ , и 23,1 [16,20; 29,40] Ед/л в группе с СД,  $p = 0,007$ ) и АСТ (24,00 [18,80; 29,18] Ед/л vs 21,50 [16,70; 26,00] Ед/л в группе без СД и МНФО,  $p = 0,009$ , и 20,00 [15,00; 28,67] Ед/л в группе с СД,  $p = 0,007$ ) был выше, хотя не выходили за пределы референса. Вероятно, это может быть проявлением более выраженно жирового гепатоза в данной группе, однако оценка значимости этих различий весьма дискуссионна (Таблица 5).



Таблица 5 – Биохимические показатели крови больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий в зависимости от фенотипа

| Показатель                                | 1-я группа<br>(ИБС без СД и<br>МНФО)<br>n = 186 | 2-я группа<br>(ИБС с СД)<br>n = 106 | 3-я группа<br>(ИБС с МНФО<br>без СД)<br>n = 167 | P                                           |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| ОХС, ммоль/л, М<br>[ДИ]                   | 4,71<br>[4,20; 5,60]                            | 4,98<br>[4,31; 6,35]                | 4,69<br>[3,66; 5,44]                            | 1–2 = 0,030*<br>1–3 = 0,332<br>2–3 = 0,006* |
| Повышение ОХС, п, %<br>[ДИ]               | 132; 70,9 %<br>[64,3 %; 77,3 %]                 | 86; 81,1 %<br>[72,6 %; 87,4 %]      | 118; 70,7 %<br>[63,4%; 77,0%]                   | 1–2 = 0,068<br>1–3 > 0,999<br>2–3 = 0,063   |
| ХС ЛПНП, ммоль/л, М<br>[ДИ]               | 2,98<br>[2,40; 3,80]                            | 2,97<br>[2,44; 4,27]                | 3,07<br>[2,25; 3,92]                            | 1–2 = 0,440<br>1–3 = 0,973<br>2–3 = 0,444   |
| Повышение ХС<br>ЛПНП, п, %<br>[ДИ]        | 174; 93,5 %<br>[89,6 %; 96,6 %]                 | 99; 93,4 %<br>[87,0 %; 96,8 %]      | 151; 90,4 %<br>[85,0 %; 94,0 %]                 | 1–2 = 0,806<br>1–3 = 0,233<br>2–3 = 0,504   |
| ХС ЛПВП, ммоль/л, М<br>[ДИ]               | 1,31<br>[1,12; 1,57]                            | 1,33<br>[1,18; 1,60]                | 1,30<br>[1,12; 1,49]                            | 1–2 = 0,314<br>1–3 = 0,512<br>2–3 = 0,118   |
| Снижение ХС ЛПВП<br>ммоль/л, п, %<br>[ДИ] | 36; 19,4 %<br>[13,8 %; 26,7 %]                  | 18; 17,0 %<br>[11,0 %; 25,3 %]      | 25; 15,0 %<br>[10,4 %; 21,2 %]                  | 1–2 = 0,741<br>1–3 = 0,364<br>2–3 = 0,734   |
| ТГ, моль/л, М<br>[ДИ]                     | 1,40<br>[1,04; 1,90]                            | 1,90<br>[1,31; 2,58]                | 1,67<br>[1,27; 2,27]                            | 1–2 < 0,001*<br>1–3 < 0,001*<br>2–3 = 0,062 |
| Повышение ТГ, п, %<br>[ДИ]                | 51; 27,4 %<br>[21,8 %; 34,6 %]                  | 61; 57,5 %<br>[48,0 %; 66,5 %]      | 73; 43,7 %<br>[36,4 %; 51,3%]                   | 1–2 < 0,001*<br>1–3 = 0,002*<br>2–3=0,035*  |
| ХС не-ЛПВП,<br>ммоль/л, п, %<br>[ДИ]      | 3,4<br>[2,00; 5,00]                             | 3,65<br>[3,5; 5,5]                  | 3,39<br>[3,00; 5,00]                            | 1–2 = 0,364<br>1–3 > 0,999<br>2–3 = 0,388   |

Продолжение таблицы 5

| Показатель                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 1-я группа<br>(ИБС без СД и<br>МНФО)<br>n = 186 | 2-я группа<br>(ИБС с СД)<br>n = 106 | 3-я группа<br>(ИБС с МНФО<br>без СД)<br>n = 167 | P                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Глюкоза, ммоль/л, М<br>[ДИ]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 5,53<br>[5,16; 6,00]                            | 8,05<br>[6,64; 10,78]               | 5,84<br>[5,32; 6,38]                            | 1–2 < 0,001*<br>1–3 < 0,001*<br>2–3 < 0,001* |
| Повышение гликемии<br>натощак, n, %<br>[ДИ]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 56; 30,1 %<br>[23,9 %; 37,1 %]                  | 82; 77,4 %<br>[68,5 %; 84,3 %]      | 69; 41,3 %<br>[34,8 %; 49,7 %]                  | 1–2 < 0,001*<br>1–3 = 0,025*<br>2–3 < 0,001* |
| АЛТ, Ед/л, М<br>[ДИ]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 20,50<br>[15,30; 29,20]                         | 23,10<br>[16,20; 29,40]             | 25,80<br>[20,22; 35,38]                         | 1–2 = 0,335<br>1–3 < 0,001*<br>2–3 = 0,007*  |
| АСТ, Ед/л, М<br>[ДИ]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 21,50<br>[16,70; 26,00]                         | 20,00<br>[15,00; 28,67]             | 24,00<br>[18,80; 29,18]                         | 1–2 = 0,484<br>1–3 = 0,009*<br>2–3 = 0,009*  |
| Креатинин крови,<br>ммоль/л, М<br>[ДИ]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 101,89<br>[94,79; 110,34]                       | 99,12<br>[90,22; 110,79]            | 100,56<br>[93,93; 113,89]                       | 1–2 = 0,261<br>1–3 = 0,921<br>2–3 = 0,219    |
| Мочевина,<br>ммоль/л, М<br>[ДИ]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 5,33<br>[4,56; 6,22]                            | 5,46<br>[4,60; 6,80]                | 5,75<br>[4,88; 6,78]                            | 1–2 = 0,107<br>1–3 = 0,082<br>2–3 = 0,849    |
| Мочевая к-та,<br>ммоль/л, М<br>[ДИ]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 372,00<br>[335,00; 427,00]                      | 346,50<br>[312,50; 452,75]          | 411,00<br>[331,00; 465,00]                      | 1–2 = 0,271<br>1–3 = 0,055<br>2–3 = 0,028*   |
| Повышение мочевой<br>кислоты, n, %<br>[ДИ]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 76; 40,9 %<br>[33,3 %; 48,7 %]                  | 43; 40,6 %<br>[31,5 %; 51,4 %]      | 85; 50,9 %<br>[42,0 %; 59,6 %]                  | 1–2 > 0,999<br>1–3 = 0,111<br>2–3 = 0,208    |
| Примечание: * статистически значимое различие показателей; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; ИБС – ишемическая болезнь сердца; МНФО – метаболически нездоровый фенотип ожирения; ОХС – общий холестерин; СД – сахарный диабет; ТГ – триглицериды; ХС ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ХС ЛПНП – липопротеиды низкой плотности. |                                                 |                                     |                                                 |                                              |

Оценка характера сопутствующей патологии обнаружила большую частоту заболеваний щитовидной железы в группе больных с фенотипом стабильной ИБС с пограничными стенозами КА и СД (18,0 % [12,3 %; 27,3 %]) при 7,5 % [4,2 %; 12,2 %] в группе без СД и МНФО ( $p = 0,006$ ) и 9,5 % [5,5 %; 15,1 %] в группе с МНФО ( $p = 0,036$ ). Частота ХБП была более низкой в группе больных с фенотипом ИБС без МНФО и СД (73,7 % vs 90,6 % в группе с СД,  $p < 0,001$ , и 96,4 % в группе с МНФО,  $p < 0,001$ ) (Таблица 6).

Таблица 6 – Сопутствующие заболевания у больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий с различными клиническими фенотипами

| Показатель                                                 | 1-я группа<br>(ИБС без СД и<br>МНФО)<br>n = 186 | 2-я группа<br>(ИБС с СД)<br>n = 106 | 3-я группа<br>(ИБС с МНФО<br>без СД)<br>n = 167 | P                                           |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Заболевания<br>щитовидной железы,<br>(эутиреоз), n, % [ДИ] | 14; 7,5 %<br>[4,2 %; 12,2 %]                    | 19; 18,0 %<br>[12,3 %; 27,3 %]      | 16; 9,5 %<br>[5,5 %; 15,1 %]                    | 1–2 = 0,006*<br>1–3 = 0,538<br>2–3 = 0,036* |
| ЯБ желудка и<br>12-перстной кишки в<br>анамнезе, n, % [ДИ] | 19; 10,2 %<br>[5,3; 13,2]                       | 7; 6,6 %<br>[3,1; 8,4]              | 7; 4,2 %<br>[2,1; 7,3]                          | 1–2 = 0,168<br>1–3 = 0,009*<br>2–3 = 0,380  |
| Бронхиальная астма,<br>n, % [ДИ]                           | 2; 1,2 %<br>[0,3 %; 3,9 %]                      | 6; 5,7 %<br>[2,6 %; 11,8 %]         | 7; 4,2 %<br>[2,0 %; 8,4 %]                      | 1–2 = 0,055<br>1–3 = 0,092<br>2–3 = 0,574   |
| ХОБЛ, n, %<br>[ДИ]                                         | 12; 6,5 %<br>[3,7 %; 11,4 %]                    | 13; 12,3 %<br>[7,3 %; 19,9 %]       | 7; 4,2 %<br>[2,0 %; 9,0 %]                      | 1–2 = 0,126<br>1–3 = 0,458<br>2–3 = 0,028*  |
| Мочекаменная<br>болезнь, n, % [ДИ]                         | 3; 1,6 %<br>[0,6 %; 5,1 %]                      | 2; 1,9 %<br>[1,0 %; 6,0 %]          | 2; 1,2 %<br>[0,3 %; 4,1 %]                      | 1–2 = 0,705<br>1–3 = 0,683<br>2–3 = 0,365   |
| ОНМК в анамнезе<br>кол-во, % [95 % ДИ]                     | 6; 3,2 %<br>[2 %; 7 %]                          | 8; 7,5 %<br>[4 %; 14 %]             | 9; 5,4 %<br>[3 %; 10 %]                         | 1–2 = 0,152<br>1–3 = 0,430<br>2–3 = 0,454   |

## Продолжение таблицы 6

| Показатель                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 1-я группа<br>(ИБС без СД и<br>МНФО)<br>n = 186 | 2-я группа<br>(ИБС с СД)<br>n = 106 | 3-я группа<br>(ИБС с МНФО<br>без СД)<br>n = 167 | P                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| ХБП, n, %<br>[95 % ДИ]                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 137; 73,7 %<br>[69 %; 81 %]                     | 96; 90,6 %<br>[96 %; 98 %]          | 161; 96,4 %<br>[96 %; 99 %]                     | 1–2 < 0,001*<br>1–3 < 0,001*<br>2–3 = 0,532 |
| Примечание: * статистически значимое различие показателей; ИБС – ишемическая болезнь сердца; МНФО – метаболически нездоровый фенотип ожирения; ОНМК – острые нарушения мозгового кровообращения; СД – сахарный диабет; ХБП – хроническая болезнь почек; ХОБЛ–хроническая обструктивная болезнь легких; ЯБ – язвенная болезнь. |                                                 |                                     |                                                 |                                             |

Данные электрокардиографического обследования и холтеровского мониторирования не обнаружили существенных различий по группам (Таблица 7).

Таблица 7 – Изменения по электрокардиографии и холтеровскому мониторированию электрокардиографии у больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий с различными клиническими фенотипами

| Показатель                         | 1-я группа<br>(ИБС без СД и<br>МНФО)<br>n = 186 | 2-я группа<br>(ИБС с СД)<br>n = 106 | 3-я группа<br>(ИБС с МНФО<br>без СД)<br>n = 167 | P                                         |
|------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| ПБПНПГ; n, %<br>[ДИ]               | 9; 4,8 %<br>[2,6 %; 9,1 %]                      | 2; 1,9 %<br>[0,5 %; 6,6 %]          | 9; 5,4 %<br>[2,9 %; 10,0 %]                     | 1–2 = 0,339<br>1–3 > 0,999<br>2–3 = 0,211 |
| ПБЛНПГ, n, %<br>[ДИ]               | 15; 8,1 %<br>[5,0 %; 13,0 %]                    | 6; 5,7 %<br>[2,6 %; 11,8 %]         | 5; 3,0 %<br>[1,3 %; 6,9 %]                      | 1–2 = 0,489<br>1–3 = 0,063<br>2–3 = 0,348 |
| АВ блокада 1 степени, n, %<br>[ДИ] | 3; 1,6 %<br>[0,6 %; 4,7 %]                      | 4; 3,8 %<br>[1,5 %; 9,3 %]          | 2; 1,2 %<br>[0,3 %; 4,3 %]                      | 1–2 = 0,263<br>1–3 > 0,999<br>2–3 = 0,215 |

## Продолжение таблицы 7

| Показатель                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 1-я группа<br>(ИБС без СД и<br>МНФО)<br>n = 186 | 2-я группа<br>(ИБС с СД)<br>n = 106 | 3-я группа<br>(ИБС с МНФО<br>без СД)<br>n = 167 | p                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Фибрилляция<br>предсердий, п, %<br>[ДИ]                                                                                                                                                                                                                                                         | 13; 7,0 %<br>[4,2 %; 12,1 %]                    | 9; 8,5 %<br>[4,7 %; 15,9 %]         | 16; 9,6 %<br>[6,0 %; 15,0 %]                    | 1–2 = 0,645<br>1–3 = 0,554<br>2–3 > 0,999 |
| Суправентрикулярная<br>тахикардия, п, %<br>[ДИ]                                                                                                                                                                                                                                                 | 12; 6,5 %<br>[3,8 %; 11,1 %]                    | 12; 11,3 %<br>[6,6 %; 18,8 %]       | 16; 9,6 %<br>[6,1 %; 15,3 %]                    | 1–2 = 0,185<br>1–3 = 0,325<br>2–3 = 0,687 |
| Суправентрикулярная<br>экстрасистолия, п, %<br>[ДИ]                                                                                                                                                                                                                                             | 4; 2,2 %<br>[0,8 %; 5,5 %]                      | 4; 3,8 %<br>[1,5 %; 9,3 %]          | 5; 3,0 %<br>[1,3 %; 6,9 %]                      | 1–2 = 0,469<br>1–3 = 0,740<br>2–3 = 0,740 |
| Желудочковая<br>экстрасистолия, п, %<br>[ДИ]                                                                                                                                                                                                                                                    | 9; 4,8 %<br>[2,6 %; 9,0 %]                      | 6; 5,7 %<br>[2,6 %; 11,8 %]         | 12; 7,2 %<br>[4,2 %; 12,4 %]                    | 1–2 = 0,788<br>1–3 = 0,374<br>2–3 = 0,803 |
| Желудочковая<br>тахикардия, п, %<br>[ДИ]                                                                                                                                                                                                                                                        | 4; 2,2 %<br>[0,8 %; 5,5 %]                      | 3; 2,8 %<br>[1,0 %; 8,0 %]          | 2; 1,2 %<br>[0,3 %; 4,3 %]                      | 1–2 = 0,709<br>1–3 = 0,688<br>2–3 = 0,384 |
| Примечание: * статистически значимое различие показателей; АВ – атриовентрикулярная; ИБС – ишемическая болезнь сердца; МНФО – метаболически нездоровый фенотип ожирения; ПБПНПГ – полная блокада правой ножки пучка Гиса; ПБЛНПГ – полная блокада левой ножки пучка Гиса; СД – сахарный диабет. |                                                 |                                     |                                                 |                                           |

По данным УЗИ сердца в группе больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА без СД и МНФО определялись наименьшие размеры ЛП (4,40 [3,80; 5,10] см vs 5,00 [4,54; 5,50] см в группе с СД,  $p < 0,001$ , и 5,00 [4,10; 5,45] см в группе с МНФО,  $p < 0,001$ ), ЗСЛЖ (1,10 [1,00; 1,20] см vs 1,20 [1,10; 1,20] см в группе больных с СД,  $p < 0,005$ , и 1,20 [1,10; 1,28] см в группе с МНФО,  $p < 0,001$ ) и МЖП (1,20 [1,10; 1,35] см vs 1,30 [1,20; 1,30] см в группе с СД,  $p = 0,040$ , и 1,30 [1,10; 1,28] см в группе с МНФО,  $p = 0,029$ ) (Таблица 8).

Таблица 8 – Данные ультразвукового исследования сердца у больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий с различными клиническими фенотипами

| Показатель                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1-я группа<br>(ИБС без СД и<br>МНФО)<br>n = 186 | 2-я группа<br>(ИБС с СД)<br>n = 106 | 3-я группа<br>(ИБС с МНФО<br>без СД)<br>n = 167 | p                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Аорта, см, М<br>[ДИ]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 3,40<br>[3,20; 3,60]                            | 3,50<br>[3,30; 3,60]                | 3,40<br>[3,20; 3,70]                            | 1–2 = 0,230<br>1–3 = 0,852<br>2–3 = 0,363   |
| ЛП, см, М<br>[ДИ]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 4,40<br>[3,80; 5,10]                            | 5,00<br>[4,54; 5,50]                | 5,00<br>[4,10; 5,45]                            | 1–2 < 0,001*<br>1–3 < 0,001*<br>2–3 = 0,482 |
| ЗСЛЖ, см, М<br>[ДИ]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1,10<br>[1,00; 1,20]                            | 1,20<br>[1,10; 1,20]                | 1,20<br>[1,10; 1,28]                            | 1–2 = 0,005*<br>1–3 = 0,001*<br>2–3 = 0,748 |
| МЖП, см, М<br>[ДИ]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 1,20<br>[1,10; 1,35]                            | 1,30<br>[1,20; 1,30]                | 1,30<br>[1,10; 1,40]                            | 1–2 = 0,040*<br>1–3 = 0,029*<br>2–3 = 0,763 |
| ФВ, %, М<br>[ДИ]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 63,00<br>[57,50; 66,00]                         | 61,00<br>[55,00; 64,00]             | 61,00<br>[56,00; 64,00]                         | 1–2 = 0,015*<br>1–3 = 0,028*<br>2–3 = 0,517 |
| Диастолическая<br>дисфункция, п, %<br>[ДИ]                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 175; 94,1 %<br>[87,4 %; 97,5 %]                 | 101; 95,3 %<br>[87,6 %; 98,5 %]     | 154; 92,2 %<br>[84,3 %; 96,0 %]                 | 1–2 > 0,999<br>1–3 = 0,566<br>2–3 = 0,515   |
| ИММЛЖ, М<br>[ДИ]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 126,16<br>[111,12; 173,78]                      | 123,00<br>[110,40; 208,56]          | 133,60<br>[110,50; 182,38]                      | 1–2 = 0,834<br>1–3 = 0,357<br>2–3 = 0,710   |
| ИММЛЖ, Ж<br>[ДИ]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 113,2<br>[101,11; 151,45]                       | 115,21<br>[98,60; 164,31]           | 127,31<br>[100,21; 172,51]                      | 1–2 = 0,746<br>1–3 = 0,531<br>2–3 = 0,451   |
| Повышение<br>ИММЛЖ, п, %<br>[ДИ]                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 142; 76,3 %<br>[68,3 %; 83,3 %]                 | 57; 53,8 %<br>[43,8 %; 62,7 %]      | 127; 76,1 %<br>[67,6 %; 82,9 %]                 | 1–2 < 0,001*<br>1–3 > 0,999<br>2–3 < 0,001* |
| Примечание: * статистически значимое различие показателей; М – мужчины; Ж – женщины; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; КДР – конечно-диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; ЛП – левое предсердие; МЖП – межжелудочковая перегородка; ФВ – фракция выброса, |                                                 |                                     |                                                 |                                             |

По результатам КАГ не было выявлено различий по количеству пораженных КА и среднему проценту их стеноза у больных с различными клиническими фенотипами стабильной ИБС и пограничными стенозами КА. В группе больных с фенотипом стабильной ИБС с СД реже определялся левый тип коронарного кровотока (1,9 % [0,3 %; 10,3 %]) по сравнению с 22,6 % [14,4 %; 33,5 %] в группе без СД и МНФО ( $p < 0,001$ ), и 19,2 % [11,9 %; 29,0 %] в группе с МНФО ( $p = 0,005$ ) и чаще определялось поражение ПКА (69,8 % [60,1 %; 77,7 %] vs 51,6 % [44,5 %; 58,7 %] в группе больных без СД и МНФО,  $p = 0,004$ , и 42,5 % в группе с МНФО,  $p < 0,001$ ). В группе больных с фенотипом стабильной ИБС и МНФО реже всего поражалась ПНА (53,0 % [45,4 %; 60,5 %] vs 72,0 % [65,4 %; 78,2 %] в группе больных без СД и МНФО,  $p < 0,001$ , и 79,3 % [70,8 %; 86,3 %] в группе с СД  $p < 0,001$ ) и огибающая артерия (30,5 % [24,2 %; 38,1 %] vs 47,3 % [40,2 %; 54,5 %] в группе больных без СД и МНФО,  $p = 0,002$ , и 58,5 % в группе с СД,  $p < 0,001$ ) (Таблица 9).

Таблица 9 – Данные коронарной ангиографии у больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий с различными клиническими фенотипами

| Показатель                        | 1-я группа<br>(ИБС без СД и<br>МНФО)<br>n = 186 | 2-я группа<br>(ИБС с СД)<br>n = 106 | 3-я группа<br>(ИБС с МНФО<br>без СД)<br>n = 167 | p                                           |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Тип кровотока левый               | 42; 22,6 %<br>[14,4 %; 33,5 %]                  | 2; 1,9 %<br>[0,3 %; 10,3 %]         | 32; 19,2 %<br>[11,9 %; 29,0 %]                  | 1–2 < 0,001*<br>1–3 = 0,687<br>2–3 = 0,005* |
| Тип кровотока<br>правый           | 81; 43,5 %<br>[34,0 %; 56,6 %]                  | 62; 58,5 %<br>[45,2 %; 71,2 %]      | 74; 44,3 %<br>[33,9 %; 55,3 %]                  | 1–2 = 0,146<br>1–3 > 0,999<br>2–3 = 0,150   |
| Тип кровотока<br>сбалансированный | 63; 33,9 %<br>[23,9 %; 45,4 %]                  | 42; 39,6 %<br>[27,0 %; 52,9 %]      | 61; 36,5 %<br>[26,9 %; 47,7 %]                  | 1–2 = 0,571<br>1–3 = 0,735<br>2–3 = 0,853   |

Продолжение таблицы 9

| Показатель                                                                                                                                                                              | 1-я группа<br>(ИБС без СД и<br>МНФО)<br>n = 186 | 2-я группа<br>(ИБС с СД)<br>n = 106 | 3-я группа<br>(ИБС с МНФО<br>без СД)<br>n = 167 | p                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Однососудистое поражение КА, n, % [ДИ]                                                                                                                                                  | 58; 31,1 %<br>[25,2 %; 38,6 %]                  | 32; 30,2 %<br>[22,3 %; 39,5 %]      | 52; 31,2 %<br>[24,8 %; 38,7 %]                  | 1–2 = 0,895<br>1–3 > 0,999<br>2–3 = 0,893   |
| Двухсосудистое поражение КА, n, % [ДИ]                                                                                                                                                  | 68; 36,6 %<br>[30,0 %; 43,8 %]                  | 34; 32,1 %<br>[24,0 %; 41,5 %]      | 58; 34,7 %<br>[27,5 %; 41,8 %]                  | 1–2 = 0,446<br>1–3 = 0,737<br>2–3 = 0,792   |
| Многососудистое поражение КА, n, % [ДИ]                                                                                                                                                 | 60; 32,3 %<br>[26,2 %; 39,7 %]                  | 40; 37,7 %<br>[29,1 %; 47,2 %]      | 57; 34,1 %<br>[27,5 %; 41,8 %]                  | 1–2 = 0,440<br>1–3 = 0,734<br>2–3 = 0,605   |
| Средний процент стеноза пораженных артерий, %, М [ДИ]                                                                                                                                   | 55,00<br>[25,00; 70,00]                         | 65,00<br>[45,00; 70,00]             | 60,00<br>[40,00; 70,00]                         | 1–2 = 0,678<br>1–3 = 0,940<br>2–3 = 0,698   |
| Поражение ствола ЛКА, n, % [ДИ]                                                                                                                                                         | 24; 13,0 %<br>[8,9 %; 18,7 %]                   | 23; 21,7 %<br>[14,9 %; 30,5 %]      | 11; 6,6 %<br>[3,7 %; 11,5 %]                    | 1–2 = 0,068<br>1–3 = 0,051<br>2–3 < 0,001*  |
| Поражение ПНА, n, % [ДИ]                                                                                                                                                                | 134; 72,0 %<br>[65,4 %; 78,2 %]                 | 84; 79,3 %<br>[70,8 %; 86,3 %]      | 88; 53,0 %<br>[45,4 %; 60,5 %]                  | 1–2 = 0,202<br>1–3 < 0,001*<br>2–3 < 0,001* |
| Поражение огибающей артерии, n, % [ДИ]                                                                                                                                                  | 88; 47,3 %<br>[40,2 %; 54,5 %]                  | 62; 58,5 %<br>[48,7 %; 67,5 %]      | 51; 30,5 %<br>[24,2 %; 38,1 %]                  | 1–2 = 0,083<br>1–3 = 0,002*<br>2–3 < 0,001* |
| Поражение ПКА, n, % [ДИ]                                                                                                                                                                | 96; 51,6 %<br>[44,5 %; 58,7 %]                  | 74; 69,8 %<br>[60,1 %; 77,7 %]      | 71; 42,5 %<br>[35,5 %; 50,4 %]                  | 1–2 = 0,004*<br>1–3 = 0,108<br>2–3 < 0,001* |
| Примечание: * статистически значимое различие показателей; КА – коронарные артерии; ЛКА – левая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ПКА – правая коронарная артерия. |                                                 |                                     |                                                 |                                             |

Анализ частоты амбулаторного приема отдельных групп лекарственных



средств, влияющих на прогноз ИБС, на протяжении года, предшествующего госпитализации, обнаружил что пациенты с пограничными стенозами КА и отсутствием сопутствующего МНФО и СД реже принимали блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (62,0 % [54,8 %; 68,7 %] vs 80,2 % [71,6 %; 86,7 %],  $p = 0,002$ , в группе пациентов с СД и 74,2 % [67,1 %; 80,3 %] в группе пациентов с МНФО,  $p = 0,016$ ), что вероятно связано с более низкой частотой АГ и БАБ (60,9 % [53,7 %; 67,6 %] vs 77,4 % [68,5 %; 84,3 %] в группе больных с СД,  $p = 0,004$ , и 72,5 % [65,2 %; 78,7 %] в группе больных с МНФО,  $p = 0,024$ ). По частоте приема дезагрегантов группы не различались, Наиболее высокая частота приема статинов выявлена в группе больных с фенотипом ИБС с пограничными стенозом КА и СД (81,0 % [72,4 %; 87,3 %]) по сравнению с группой больных без СД и МНФО (61,0 % [54,0 %; 68,0 %],  $p < 0,001$ ), и группой больных с МНФО (61,1 % [53,5 %; 68,1 %],  $p < 0,001$ ). (Таблица 10).

Таблица 10 – Характер медикаментозной терапии на амбулаторном этапе у больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий с различными клиническими фенотипами

| Группы препаратов                 | 1-я группа<br>(ИБС без СД и МНФО)<br>n = 186 | 2-я группа<br>(ИБС с СД без МНФО)<br>n = 106 | 3-я группа<br>(ИБС с МНФО без СД)<br>n = 167 | Точный двусторонний критерий Фишера, р-уровень |
|-----------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Блокаторы РААС, n, %<br>[95 % ДИ] | 115; 62,0 %<br>[54,8 %; 68,7 %]              | 85; 80,2 %<br>[71,6 %; 86,7 %]               | 124; 74,2 %<br>[67,1 %; 80,3 %]              | 1–2 = 0,002*<br>1–3 = 0,016*<br>2–3 = 0,306    |
| БАБ, n, %<br>[95 % ДИ]            | 113; 60,9 %<br>[53,7 %; 67,6 %]              | 82; 77,4 %<br>[68,5 %; 84,3 %]               | 121; 72,5 %<br>[65,2 %; 78,7 %]              | 1–2 = 0,004*<br>1–3 = 0,024*<br>2–3 = 0,396    |
| Дезагреганты, n, %<br>[95 % ДИ]   | 139; 75,0 %<br>[68,3 %; 80,7 %]              | 85; 80,2 %<br>[71,6 %; 86,7 %]               | 126; 75,5 %<br>[68,4 %; 81,4 %]              | 1–2 = 0,386<br>1–3 > 0,999<br>2–3 = 0,379      |

## Продолжение таблицы 10

| Группы препаратов                                                                                                                       | 1-я группа<br>(ИБС без СД и МНФО)<br>n = 186 | 2-я группа<br>(ИБС с СД без МНФО)<br>n = 106 | 3-я группа<br>(ИБС с МНФО без СД)<br>n = 167 | Точный двусторонний критерий Фишера, р-уровень |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Статины, n, %<br>[95 % ДИ]                                                                                                              | 113; 61,0 %<br>[54,0 %; 68,0 %]              | 85; 81,0 %<br>[72,4 %; 87,3 %]               | 102; 61,1 %<br>[53,5 %; 68,1 %]              | 1–2 < 0,001*<br>1–3 > 0,999<br>2–3 < 0,001*    |
| Примечание: * статистически значимое различие показателей; БАБ – бета-адреноблокаторы РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система. |                                              |                                              |                                              |                                                |

В группе больных с фенотипом стабильной ИБС и СД была проведена оценка частоты назначения различных антидиабетических препаратов. Оказалось, что в 100 % случаев пациенты принимали бигуаниды (метформин). Обращает внимание низкий уровень приема ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 (ИНГКТ2) (12,4 %), обладающих кардио- и нефропротективным эффектом и относящихся к первой линии сахароснижающих препаратов у больных СД 2 типа и ССЗ. Вероятно, низкая частота приема ИНГКТ2 связана с тем, что во время набора пациентов данная группа препаратов еще не имела регистрации для больных ХСН с сохраненной ФВ (Рисунок 7).

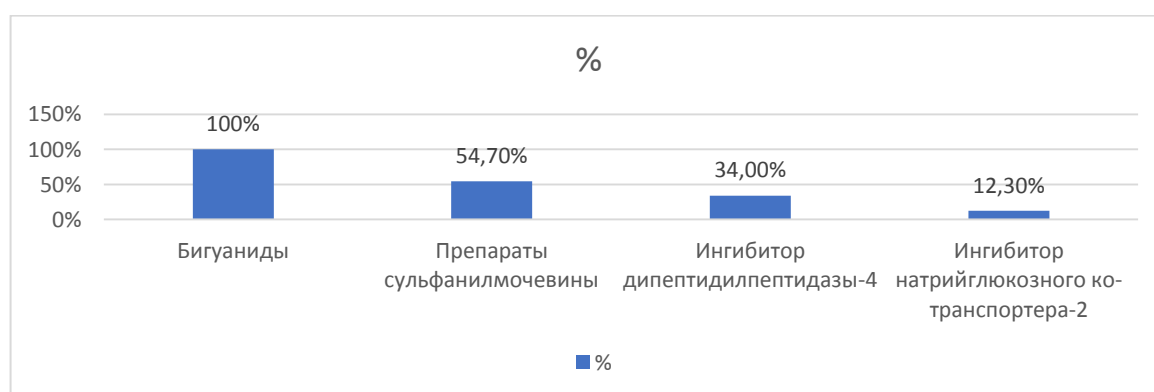


Рисунок 7 – Частота приема различных групп антидиабетических препаратов в группе больных стабильной ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа

Полученные обобщенные результаты ретроспективной выборки и группы активного наблюдения с анализом клинико-гемодинамических особенностей отдельных фенотипов могут расширить представление о характеристике больных ИБС с пограничными стенозами КА и различной сопутствующей патологией, поскольку в литературе эта информация представлена ограниченно.

## **ГЛАВА 4 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ПОГРАНИЧНЫМИ СТЕНОЗАМИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ГРУППЫ АКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФЕНОТИПА**

Группу активного наблюдения составили 201 пациент (138 – 68,7 % мужчин и 63 – 31,3 % женщин). Помимо оценки традиционных клинико-лабораторных и инструментальных показателей изучались маркеры системного воспаления, толщина эпикардальной жировой ткани (тЭЖТ), частота МФА, уровень миР, показатели жесткости сосудистой стенки, когнитивный статус, частота СРСС и персонифицированный алгоритм прогнозирования его развития в зависимости от клинического фенотипа. Группа больных с фенотипом стабильной ИБС с пограничными стенозами КА без СД и МНФО составила 71 человек (55 – 77,5 % мужчин и 16 – 22,5 % женщин), группа больных с фенотипом стабильной ИБС с пограничными стенозами КА с СД – 51 человек (26 – 51,0 % мужчин и 25 – 49,0 % женщин) и группа больных с фенотипом стабильной ИБС с пограничными стенозами КА и МНФО – 79 человек (57 – 72,2 % мужчин и 22 – 27,8 % женщин).

### **4.1 Биохимические показатели и маркеры системного воспаления**

Системное воспаление лежит в основе процесса атеросклероза, который тесно связан с ожирением и нарушением углеводного обмена. Отсутствие гемодинамически значимого поражения КА не исключает развитие ОКС, в основе которого лежит дестабилизация атеросклеротической бляшки, сопровождающаяся повышением уровня провоспалительных цитокинов. Оценка маркеров системного воспаления у больных ИБС с пограничными стенозами КА с разными фенотипами и различной сопутствующей патологией представляет большой интерес для понимания отличий в механизмах прогрессирования атеросклероза у данной группы пациентов.

При оценке провоспалительной активности как показателя высокого

сердечно-сосудистого риска у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА без СД и МНФО уровень вчСРБ был выше по сравнению с группой с МНФО (3,20 [1,00; 6,30] Мг/л vs 1,63 [0,00; 5,38] Мг/л,  $p = 0,018$ ), но ниже чем в группе с СД (3,20 [1,00; 6,30] Мг/л vs 4,76 [1,05; 10,00] Мг/л,  $p = 0,002$ ). Уровень ФНО-альфа также был выше в группе больных ИБС без СД и МНФО (1,31 [0,41; 1,64] пг/мл) по сравнению с 0,81 [0,20; 1,04] пг/мл в группе больных с СД ( $p < 0,001$ ) и 0,76 [0,25; 0,96] пг/мл в группе с МНФО ( $p < 0,001$ ). В группе больных ИБС с сопутствующем СД наиболее часто выявлялось повышение уровня противовоспалительного ИЛ-10 (10,05 [4,27; 11,93] пг/мл) по сравнению с группой без СД и МНФО (4,02 [1,90; 5,45] пг/мл,  $p < 0,001$ ) и с группой с МНФО (3,33 [1,65; 5,00] пг/мл,  $p < 0,001$ ) и частота его повышения (66,7 % [53,0 %; 78,0 %] vs 35,2 % [25,1 %; 46,8 %] в группе без СД и МНФО,  $p < 0,001$ , и 26,6 % [17,7 %; 37,2 %] в группе с МНФО,  $p < 0,001$ ), а также снижения уровня МСР1, как одного из основных показателей тяжести атеросклеротического поражения (77,54 [50,50; 85,10] пг/мл vs 102,00 [54,50; 126,09] пг/мл в группе без СД и МНФО,  $p = 0,034$ , и 86,54 [70,42; 103,60] пг/мл в группе с МНФО,  $p = 0,004$ ) и повышение VEGF как маркера васкулогенеза (139,00 [61,10; 242,00] пг/мл vs 54,00 [17,00; 110,00] пг/мл в группе без СД и МНФО,  $p < 0,001$ , и 62,10 [37,20; 99,41] пг/мл в группе с МНФО,  $p = 0,003$ ). Оценка уровня ИЛ-6 и ИЛ-8 как маркеров дестабилизации атеросклеротической бляшки обнаружила отдельные случаи их повышения, но в целом значимой разницы по группам получено не было (Таблица 11).

Таблица 11 – Показатели маркеров системного воспаления у больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий с различными клиническими фенотипами

| Показатели/<br>параметры    | 1-я группа<br>(ИБС без СД и<br>МНФО)<br>n = 71 | 2-я группа<br>(ИБС с СД)<br>n = 51 | 3-я группа<br>(ИБС с МНФО<br>без СД)<br>n = 79 | p                                            |
|-----------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| вчСРБ, Мг/л, М,<br>[ДИ]     | 3,20<br>[1,00; 6,30]                           | 4,76<br>[1,05; 10,00]              | 1,63<br>[0,00; 5,38]                           | 1–2 = 0,002*<br>1–3 = 0,018*<br>2–3 < 0,001* |
| ИЛ-1β, пг/мл, М,<br>[ДИ]    | 3,40<br>[1,00; 5,43]                           | 3,77<br>[1,00; 15,75]              | 4,30<br>[1,00; 8,30]                           | 1–2 = 0,163<br>1–3 = 0,176<br>2–3 = 0,520    |
| ФНО альфа, пг/мл, М<br>[ДИ] | 1,31<br>[0,41; 1,64]                           | 0,81<br>[0,20; 1,04]               | 0,76<br>[0,25; 0,96]                           | 1–2 = 0,001*<br>1–3 < 0,001*<br>2–3 = 0,676  |
| ИЛ-6, пг/мл, М<br>[ДИ]      | 4,96<br>[2,11; 8,32]                           | 4,84<br>[3,79; 6,36]               | 7,30<br>[3,21; 10,40]                          | 1–2 = 0,625<br>1–3 = 0,019*<br>2–3 = 0,059   |
| ИЛ-8, пг/мл, М,<br>[ДИ]     | 10,01<br>[4,94; 12,20]                         | 10,50<br>[7,01; 12,29]             | 9,21<br>[5,87; 10,21]                          | 1–2 = 0,212<br>1–3 = 0,539<br>2–3 = 0,019*   |
| ИЛ-10, пг/мл, М,<br>[ДИ]    | 4,02<br>[1,90; 5,45]                           | 10,05<br>[4,27; 11,93]             | 3,33<br>[1,65; 5,00]                           | 1–2 < 0,001*<br>1–3 = 0,341<br>2–3 < 0,001*  |
| МСР 1, пг/мл, М,<br>[ДИ]    | 102,00<br>[54,50; 126,09]                      | 77,54<br>[50,50; 85,10]            | 86,54<br>[70,42; 103,60]                       | 1–2 = 0,034*<br>1–3 = 0,127<br>2–3 = 0,004*  |
| VEGF, пг/мл, М,<br>[ДИ]     | 54,00<br>[17,00; 110,00]                       | 139,00<br>[61,10; 242,00]          | 62,10<br>[37,20; 99,41]                        | 1–2 < 0,001*<br>1–3 = 0,105<br>2–3 = 0,003*  |
| Повышение СРБ, n, %<br>[ДИ] | 52; 73,2 %<br>[61,5 %; 82,7 %]                 | 42; 82,4 %<br>[69,7 %; 90,4 %]     | 48; 61,0 %<br>[50,4 %; 71,6 %]                 | 1–2 = 0,273<br>1–3 = 0,154<br>2–3 = 0,018*   |

## Продолжение таблицы 11

| Показатели/<br>параметры                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1-я группа<br>(ИБС без СД и<br>МНФО)<br>n = 71 | 2-я группа<br>(ИБС с СД)<br>n = 51 | 3-я группа<br>(ИБС с МНФО<br>без СД)<br>n = 79 | p                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Повышение<br>ИЛ-1 $\beta$ , n, %<br>[ДИ]                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 48; 67,6 %<br>[55,8 %; 77,6 %]                 | 30; 58,8 %<br>[45,2 %; 71,2 %]     | 52; 65,8 %<br>[54,8 %; 75,3 %]                 | 1–2 = 0,341<br>1–3 = 0,862<br>2–3 = 0,460   |
| Повышение<br>ФНО-альфа, n, %<br>[ДИ]                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 0; 0,0 %<br>[0,0 %; 5,1 %]                     | 0; 0,0 %<br>[0,0 %; 7,0 %]         | 0; 0,0 %<br>[0,0 %; 4,6 %]                     | 1–2 > 0,999<br>1–3 > 0,999<br>2–3 > 0,999   |
| Повышение<br>ИЛ-6, n, %<br>[ДИ]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 55; 77,5 %<br>[66,0 %; 85,4 %]                 | 43; 84,3 %<br>[72,0 %; 91,8 %]     | 70; 88,6 %<br>[79,4 %; 94,7 %]                 | 1–2 = 0,365<br>1–3 = 0,070<br>2–3 = 0,579   |
| Повышение<br>ИЛ-8, n, %<br>[ДИ]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 71; 100,0 %<br>[94,4 %; 100,0 %]               | 51; 100,0 %<br>[93,0 %; 100,0 %]   | 77; 97,5 %<br>[90,0 %; 99,2 %]                 | 1–2 > 0,999<br>1–3 = 0,497<br>2–3 = 0,507   |
| Повышение<br>ИЛ-10, n, %<br>[ДИ]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 25; 35,2 %<br>[25,1 %; 46,8 %]                 | 34; 66,7 %<br>[53,0 %; 78,0 %]     | 21; 26,6 %<br>[17,7 %; 37,2 %]                 | 1–2 < 0,001*<br>1–3 = 0,284<br>2–3 < 0,001* |
| Снижение MCP 1, n, %<br>[ДИ]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 29; 40,8 %<br>[29,3 %; 51,7 %]                 | 18; 35,3 %<br>[23,6 %; 49,0 %]     | 21; 26,6 %<br>[18,1 %; 37,2 %]                 | 1–2 = 0,705<br>1–3 = 0,115<br>2–3 = 0,330   |
| Повышение VEGF,<br>n, %<br>[ДИ]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1; 1,4 %<br>[0,2 %; 7,6 %]                     | 0; 0,0 %<br>[0,0 %; 7,0 %]         | 0; 0,0 %<br>[0,0 %; 4,6 %]                     | 1–2 > 0,999<br>1–3 = 0,473<br>2–3 > 0,999   |
| Примечание: * статистически значимое различие показателей; вчСРБ – С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом; ИЛ – интерлейкин; MCP 1 – Monocyte Chemoattractant Protein (моноцитарный хемоаттрактантный белок-1); ФНО – фактор некроза опухолей; VEGF – vascular endothelial growth factor (фактор роста эндотелия сосудов). |                                                |                                    |                                                |                                             |

Оценка отдельных биохимических показателей, не вошедших в общую выборку ретроспективной части исследования и группы активного наблюдения, выявила отсутствие достоверных различий по уровню и частоте повышения

цистатина С и NTproBNP. У больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА без СД и МНФО уровень протективного АПО А1 был выше, чем в других группах (141,60 [122,40; 162,75] мг/дл vs 120,80 [106,75; 127,00] мг/дл в группе с СД,  $p < 0,001$ , и 124,30 [106,35; 150,10] мг/дл в группе с МНФО,  $p < 0,001$ ). В группе больных стабильной ИБС с СД определялся наиболее низкий уровень АПО В (66,30 [64,20; 73,30] мг/дл vs 75,10 [63,05; 87,85] мг/дл в группе без МНФО и СД,  $p = 0,005$ , и 77,53 [60,46; 89,50] мг/дл в группе с МНФО,  $p = 0,005$ ). Наиболее высокая частота снижения АПО А1 наблюдалась в группе больных стабильной ИБС с МНФО (30,8 % [21,6 %; 41,7 %] vs 8,4 % [3,9 %; 17,2 %] в группе без СД и МНФО,  $p < 0,001$ , и 11,8 % [5,5 %; 23,4 %] в группе с СД,  $p = 0,018$ ). Частота повышения соотношения АПО В / АПОА 1 как проатерогенного показателя была ниже в группе больных без СД и МНФО по сравнению с представителями других фенотипов (2,8 % [0,8 %; 9,7 %] vs 13,7 % [6,8 %; 25,7 %] в группе с СД,  $p = 0,034$ , и 20,3 % [12,9 %; 30,4 %] в группе с МНФО,  $p < 0,001$ ) (Таблица 12).

Таблица 12 – Биохимические показатели крови у больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий с различными клиническими фенотипами

| Показатель                             | 1-я группа<br>(ИБС без СД и<br>МНФО)<br>n = 71 | 2-я группа<br>(ИБС с СД)<br>n = 51 | 3-я группа<br>(ИБС с МНФО<br>без СД)<br>n = 79 | p                                         |
|----------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Цистотин С, мкг/л, М<br>[ДИ]           | 0,74<br>[0,63; 0,87]                           | 0,73<br>[0,67; 0,93]               | 0,71<br>[0,51; 0,92]                           | 1–2 = 0,233<br>1–3 = 0,645<br>2–3 = 0,053 |
| Повышение<br>цистатина С, п, %<br>[ДИ] | 5; 7,0 %<br>[3,1 %; 15,7 %]                    | 8; 15,7 %<br>[8,5 %; 29,0 %]       | 11; 14,0 %<br>[8,1 %; 23,5 %]                  | 1–2 = 0,141<br>1–3 = 0,196<br>2–3 = 0,800 |
| NTproBNP, пг/мл, М<br>[ДИ]             | 419,05<br>[141,45; 561,18]                     | 432,60<br>[187,90; 550,10]         | 367,82<br>[187,35; 467,90]                     | 1–2 = 0,567<br>1–3 = 0,532<br>2–3 = 0,245 |



Продолжение таблицы 12

| Показатель                                                                                                                                                                        | 1-я группа<br>(ИБС без СД и<br>МНФО)<br>n = 71 | 2-я группа<br>(ИБС с СД)<br>n = 51 | 3-я группа<br>(ИБС с МНФО<br>без СД)<br>n = 79 | p                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Повышение<br>NTproBNP, н, %<br>[ДИ]                                                                                                                                               | 46; 64,8 %<br>[49,2 %; 77,0 %]                 | 36; 71,0 %<br>[55,2 %; 83,0 %]     | 55; 69,6 %<br>[50,0 %; 83,5 %]                 | 1–2 = 0,634<br>1–3 = 0,794<br>2–3 >0,999    |
| АПОА 1, мг/дл, М<br>[ДИ]                                                                                                                                                          | 141,60<br>[122,40; 162,75]                     | 120,80<br>[106,75; 127,00]         | 124,30<br>[106,35; 150,10]                     | 1–2 < 0,001*<br>1–3 < 0,001*<br>2–3 = 0,559 |
| АПО В, мг/дл, М<br>[ДИ]                                                                                                                                                           | 75,10<br>[63,05; 87,85]                        | 66,30<br>[64,20; 73,30]            | 77,53<br>[60,46; 89,50]                        | 1–2 = 0,005*<br>1–3 = 0,493<br>2–3 = 0,005* |
| Повышение<br>АПО А1, н, %<br>[ДИ]                                                                                                                                                 | 5; 7,0 %<br>[3,0 %; 15,4 %]                    | 8; 15,7 %<br>[8,2 %; 28,0 %]       | 5; 6,3 %<br>[2,8 %; 14,1 %]                    | 1–2 = 0,146<br>1–3 > 0,999<br>2–3 = 0,133   |
| Снижение АПО А1,<br>н, %<br>[ДИ]                                                                                                                                                  | 6; 8,4 %<br>[3,9 %; 17,2 %]                    | 6; 11,8 %<br>[5,5 %; 23,4 %]       | 24; 30,8 %<br>[21,6 %; 41,7 %]                 | 1–2 = 0,555<br>1–3 < 0,001*<br>2–3 = 0,018* |
| Повышение АПО В,<br>н, %<br>[ДИ]                                                                                                                                                  | 2; 2,8 %<br>[0,8 %; 9,7 %]                     | 1; 2,0 %<br>[0,3 %; 10,3 %]        | 1; 1,3 %<br>[0,2 %; 6,9 %]                     | 1–2 > 0,999<br>1–3 = 0,605<br>2–3 > 0,999   |
| Снижение АПО В,<br>н, %<br>[ДИ]                                                                                                                                                   | 6; 8,5 %<br>[3,9 %; 17,2 %]                    | 7; 13,7 %<br>[6,8 %; 25,7 %]       | 9; 11,4 %<br>[6,2 %; 20,5 %]                   | 1–2 = 0,385<br>1–3 = 0,594<br>2–3 = 0,787   |
| Соотношение<br>АПО В / АПО А1,<br>мг/дл, М [ДИ]                                                                                                                                   | 0,52<br>[0,47; 0,60]                           | 0,55<br>[0,44; 0,61]               | 0,61<br>[0,50; 0,73]                           | 1–2 = 0,523<br>1–3 = 0,004*<br>2–3 = 0,085  |
| Повышение<br>соотношения<br>АПО В / АПО А1,<br>н, % [ДИ]                                                                                                                          | 2; 2,8 %<br>[0,8 %; 9,7 %]                     | 7; 13,7 %<br>[6,8 %; 25,7 %]       | 16; 20,3 %<br>[12,9 %; 30,4 %]                 | 1–2 = 0,034*<br>1–3 < 0,001*<br>2–3 = 0,481 |
| Примечание: * статистически значимое различие показателей; АПО А1 – аполипопротеин А 1; АПО В – аполипопротеин В; NTproBNP – N-терминальный промозговой натрийуретический пептид. |                                                |                                    |                                                |                                             |

Таким образом, выявление различной активности про- и противовоспалительных цитокинов у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА с различными клиническими фенотипами, а также наличие особенностей распределения по фенотипам атерогенных и антиатерогенных фракций липидов, позволяет предполагать многофакторные механизмы развития и возможной дестабилизации атеросклеротической бляшки у этих больных.

#### **4.2 Толщина эпикардальной жировой ткани у больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий**

Увеличение тЭЖТ ассоциируется с риском развития ИБС и с уязвимыми компонентами бляшек, которые также могут способствовать развитию ОКС [19, 92, 211]. Помимо оценки маркеров системного воспаления, оценка тЭКЖ как маркера висцерального ожирения у больных с различными клиническими фенотипами стабильной ИБС с пограничными стенозами КА представляет большой интерес для понимания отличий в механизмах прогрессирования атеросклероза и рисках его прогрессирования.

При оценке тЭЖТ как маркера висцерального ожирения она была достоверно выше в группе больных с фенотипом стабильной ИБС с СД (4,50 [3,75; 5,75] мм vs 3,5 [2,00; 5,00] мм в группе без СД и МНФО,  $p < 0,001$ , и 4,00 [3,00; 5,00] мм в группе с МНФО,  $p = 0,002$ ). У больных с фенотипом стабильной ИБС без СД и МНФО тЭКЖ была достоверно ниже (0,60 [0,45; 0,85] vs 1,2 [0,80; 1,70] в группе с СД,  $p < 0,001$ , и 1,10 [0,70; 1,50] в группе с МНФО,  $p < 0,001$ ), как и ИВО (8,4 % [3,9 %; 17,2 %] vs 54,9 % [41,4 %; 67,7 %] в группе с СД,  $p < 0,001$ , и 50,6 % [39,8 %; 61,4 %] в группе с МНФО,  $p < 0,001$ ) по сравнению с другими группами (Таблица 13).

Таблица 13 – Показатели висцерального ожирения у больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий с различными клиническими фенотипами

| Показатель                                                                                                                                                                     | 1-я группа<br>(ИБС без СД и<br>МНФО)<br>n = 71 | 2-я группа<br>(ИБС с СД)<br>n = 51 | 3-я группа<br>(ИБС с МНФО<br>без СД)<br>n = 79 | P                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Толщина ЭЖТ,<br>мм, М<br>[ДИ]                                                                                                                                                  | 3,50<br>[2,00; 5,00]                           | 4,50<br>[3,75; 5,75]               | 4,00<br>[3,00; 5,00]                           | 1–2 < 0,001*<br>1–3 = 0,174<br>2–3 = 0,002* |
| Увеличение<br>тЭКЖ, n, %<br>[ДИ]                                                                                                                                               | 17; 23,9 %<br>[15,5 %; 35,0 %]                 | 18; 35,3 %<br>[23,6 %; 49,0 %]     | 22; 27,8 %<br>[19,2 %; 38,6 %]                 | 1–2 = 0,224<br>1–3 = 0,710<br>2–3 = 0,437   |
| ИВО, М<br>[ДИ]                                                                                                                                                                 | 0,60<br>[0,45; 0,85]                           | 1,20<br>[0,80; 1,70]               | 1,10<br>[0,70; 1,50]                           | 1–2 < 0,001*<br>1–3 < 0,001*<br>2–3 = 0,255 |
| Повышение<br>ИВО, n, %<br>[ДИ]                                                                                                                                                 | 6; 8,4 %<br>[3,9 %; 17,2 %]                    | 28; 54,9 %<br>[41,4 %; 67,7 %]     | 40; 50,6 %<br>[39,8 %; 61,4 %]                 | 1–2 < 0,001*<br>1–3 < 0,001*<br>2–3 = 0,720 |
| Примечание: * статистически значимое различие показателей; ИВО – индекс висцерального ожирения; тЭКЖ – толщина эпикардальной жировой ткани; ЭЖТ – эпикардальная жировая ткань. |                                                |                                    |                                                |                                             |

Для устранения негативного влияния коллинеарности (связанности) предикторов связь между ними рассчитывалась с помощью коэффициентов корреляции Спирмана. Значения коэффициентов корреляции Спирмана по модулю больше 0,35 указывают на наличие связи между предикторами.

Толщина ЭЖТ выявила множественные корреляционные взаимосвязи. Так, в группе больных с фенотипом стабильной ИБС без СД и МНФО увеличение тЭКЖ положительно коррелировало с уровнем вчСРБ ( $r = 0,26$ ;  $p = 0,037$ ), ЛПВП ( $r = 0,32$ ;  $p = 0,007$ ), баллами по шкале HADS (депрессия) ( $r = 0,25$ ;  $p = 0,033$ ), СРПВ ( $r = 0,24$ ;  $p = 0,044$ ) и отрицательно – с возрастом пациентов ( $r = -0,35$ ;  $p = 0,003$ ), возрастом манифестации АГ ( $r = -0,35$ ;  $p = 0,004$ ) и ИБС ( $r = -0,34$ ;

$p = 0,004$ ), коэффициентом соотношения паспортного/биологического возраста ( $r = -0,44$ ;  $p < 0,001$ ), уровнем мР 499а ( $r = 0,26$ ;  $p = 0,028$ ), ИВО ( $r = -0,26$ ;  $p = 0,028$ ). В группе больных с фенотипом стабильной ИБС и СД положительные корреляционные связи были выявлены между тЭЖТ и длительностью ИБС ( $r = 0,29$ ,  $p = 0,037$ ), уровнем глюкозы ( $r = 0,29$ ;  $p = 0,042$ ), ИММЛЖ ( $r = 0,38$ ;  $p = 0,007$ ), коэффициентом соотношения паспортного/биологического возраста ( $r = 0,33$ ;  $p = 0,023$ ) уровнем ИЛ-1 ( $r = 0,35$ ;  $p = 0,012$ ), МСР 1 ( $r = 0,36$ ;  $p = 0,010$ ), а отрицательные – с возрастом манифестации АГ ( $r = -0,44$ ;  $p = 0,002$ ) и относительной длиной теломер ( $r = -0,28$ ;  $p = 0,044$ ). В группе больных с фенотипом стабильной ИБС с МНФО тЭЖТ положительно коррелировала с СРПВ ( $r = 0,38$ ;  $p < 0,001$ ), уровнем ММП-9 ( $r = 0,29$ ;  $p = 0,010$ ), уровнем цистотина С ( $r = 0,35$ ;  $p = 0,002$ ) и отрицательно с возрастом в целом ( $r = -0,44$ ;  $p < 0,001$ ), возрастом манифестации АГ ( $r = -0,45$ ;  $p < 0,001$ ) и ИБС ( $r = -0,39$ ;  $p < 0,001$ ) и коэффициентом соотношения паспортного/биологического возраста ( $r = -0,31$ ;  $p = 0,006$ ) (Таблица 14).

Таблица 14 – Коэффициенты корреляции толщины эпикардальной жировой ткани у больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий с различными клиническими фенотипами

| Показатель                         | 1-я группа<br>тЭЖТ | 2-я группа<br>тЭЖТ | 3-я группа<br>тЭЖТ |
|------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Возраст                            | -0,35 (0,003*)     | -0,27 (0,060)      | -0,44 (<0,001*)    |
| ИМТ                                | -0,18 (0,136)      | 0,13 (0,368)       | -0,03 (0,763)      |
| Возраст манифестации АГ            | -0,35 (0,004*)     | -0,44 (0,002*)     | -0,45 (<0,001*)    |
| Длительность АГ                    | 0,03 (0,828)       | 0,23 (0,104)       | -0,06 (0,583)      |
| Возраст манифестации ИБС           | -0,34 (0,004*)     | -0,22 (0,119)      | -0,39 (<0,001*)    |
| Длительность ИБС                   | 0,12 (0,320)       | 0,29 (0,037*)      | -0,11 (0,333)      |
| Возраст развития инфаркта миокарда | -0,7 (0,077)       | -0,66 (0,055)      | -0,34 (0,276)      |
| Уровень глюкозы крови              | 0,04 (0,712)       | 0,29 (0,042*)      | 0,1 (0,386)        |
| Уровень мочевого кислоты           | -0,01 (0,968)      | 0,13 (0,358)       | 0,16 (0,201)       |
| Уровень вчСРБ                      | 0,26 (0,037*)      | 0,16 (0,272)       | 0,05 (0,683)       |

## Продолжение таблицы 14

| Показатель                                                      | 1-я группа<br>тЭЖТ | 2-я группа<br>тЭЖТ | 3-я группа<br>тЭЖТ |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Уровень NTproBNP                                                | 0,24 (0,125)       | 0,25 (0,117)       | 0,09 (0,643)       |
| Уровень ОХС                                                     | 0,12 (0,319)       | 0,24 (0,094)       | -0,07 (0,539)      |
| Уровень ЛПВП                                                    | 0,32 (0,007*)      | 0,23 (0,098)       | 0,02 (0,838)       |
| Уровень ЛПНП                                                    | -0,01 (0,965)      | 0,19 (0,193)       | -0,04 (0,704)      |
| Уровень ТГ                                                      | -0,13 (0,286)      | -0,18 (0,202)      | 0,12 (0,283)       |
| ФВ ЛЖ                                                           | -0,13 (0,312)      | -0,19 (0,195)      | -0,18 (0,150)      |
| ИММЛЖ                                                           | 0,05 (0,736)       | 0,38 (0,007*)      | -0,04 (0,762)      |
| Баллы по шкале HADS (тревога)                                   | 0,14 (0,253)       | 0,01 (0,972)       | -0,01 (0,911)      |
| Баллы по шкале HADS (депрессия)                                 | 0,25 (0,033*)      | 0,24 (0,096)       | 0 (0,975)          |
| Баллы по шкале MMSE                                             | 0,01 (0,924)       | 0,16 (0,274)       | 0,16 (0,170)       |
| СРПВ                                                            | 0,24 (0,044*)      | 0,08 (0,565)       | 0,38 (< 0,001*)    |
| Коэффициент соотношения<br>паспортного/ биологического возраста | -0,44 (< 0,001*)   | 0,33 (0,023*)      | -0,31 (0,006*)     |
| Уровень ИЛ-1                                                    | 0,04 (0,757)       | 0,35 (0,012*)      | -0,04 (0,743)      |
| Уровень ИЛ-6                                                    | 0,18 (0,135)       | 0,16 (0,269)       | -0,2 (0,113)       |
| Уровень ИЛ-8                                                    | -0,04 (0,748)      | 0 (0,985)          | -0,03 (0,778)      |
| Уровень ИЛ-10                                                   | -0,1 (0,402)       | -0,13 (0,375)      | -0,17 (0,144)      |
| Уровень MCP 1                                                   | 0,02 (0,885)       | 0,36 (0,010*)      | 0,07 (0,517)       |
| Уровень ФНО-альфа                                               | 0,16 (0,195)       | 0,18 (0,216)       | 0,11 (0,343)       |
| Уровень VEGF                                                    | 0,02 (0,899)       | 0,13 (0,374)       | -0,03 (0,801)      |
| Относительная длина теломер                                     | -0,2 (0,098)       | -0,28(0,044*)      | 0,1 (0,387)        |
| Уровень ММП-9                                                   | 0,02 (0,845)       | 0 (0,996)          | 0,29 (0,010*)      |
| Уровень цистотина С                                             | 0,18 (0,130)       | 0,16 (0,258)       | 0,35 (0,002*)      |
| Уровень АПО А1                                                  | 0,19 (0,108)       | 0,26 (0,060)       | 0 (0,973)          |
| Уровень АПО В                                                   | -0,1 (0,398)       | 0,2 (0,169)        | -0,01 (0,944)      |
| Уровень миР 21                                                  | 0,04 (0,717)       | -0,04 (0,779)      | 0,21 (0,069)       |
| Уровень миР-133а                                                | 0,15 (0,198)       | 0 (0,993)          | 0,09 (0,441)       |
| Уровень миР-208а                                                | -0,02 (0,891)      | 0,22 (0,120)       | 0,21 (0,062)       |
| Уровень миР-499а                                                | 0,26 (0,028*)      | -0,13 (0,374)      | -0,05 (0,635)      |
| ИВО                                                             | -0,26 (0,028*)     | -0,11 (0,444)      | 0,13 (0,243)       |

Путем построения моделей однофакторных и многофакторных логистических регрессий выявлялись значимые предикторы увеличения тЭЖТ у больных с различными фенотипами стабильной ИБС с пограничными стенозами КА. Из однофакторных моделей для всех возможных предикторов отбирались модели с достигнутым уровнем значимости  $p < 0,2$ . 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). Для определения предикторов увеличения тЭКЖ у пациентов с различными фенотипами стабильной ИБС с пограничными стенозами КА использован метод логистической регрессии для однофакторных и многофакторной моделей. При построении однофакторных моделей логистической регрессии выявлены отдельные значимые предикторы увеличения тЭКЖ в группе больных с фенотипом стабильной ИБС без МНФО и СД, которые представлены в таблице 15. Однако при внесении этих ковариат в многофакторную модель их значимость снижалась. Построение многофакторной модели логистической регрессии продемонстрировало, что возраст манифестации АГ моложе 44,5 года (56 [11,58; 388,56],  $p < 0,001$ ) являлся наиболее значимым предиктором наличия увеличенной тЭЖТ (Таблица 15).

Таблица 15 – Значения ковариат в моделях прогнозирования увеличения толщины эпикардиальной жировой ткани у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий без метаболически нездорового фенотипа ожирения и сахарного диабета

| Ковариаты                                                                                                           | Однофакторные модели |          | Многофакторная модель |          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------|-----------------------|----------|
|                                                                                                                     | ОШ (95 % ДИ)         | p        | ОШ (95 % ДИ)          | P        |
| Возраст манифестации АГ моложе 44,5 года                                                                            | 65,33 [13,58; 452]   | < 0,001* | 56 [11,58; 388,56]    | < 0,001* |
| Возраст пациента старше 50,5 года                                                                                   | 0,03 [0,01; 0,13]    | < 0,001* | —                     | —        |
| Возраст манифестации ИБС моложе 50,5 года                                                                           | 18,24 [4,96; 90,03]  | < 0,001* | —                     | —        |
| ИЛ-6 > 12,36 пг/мл                                                                                                  | 15,6 [3,11; 117,72]  | 0,002*   | —                     | —        |
| Наличие СРСС                                                                                                        | 5,52 [1,7; 21,78]    | 0,007*   | —                     | —        |
| МиР-208a > 43,83                                                                                                    | 10,62 [2,03; 80,81]  | 0,008*   | —                     | —        |
| Коэффициент паспортный/биологический возраст < 0,96                                                                 | 5,83 [1,67; 27,46]   | 0,011*   | —                     | —        |
| Стеноз ПНА > 47,5 %                                                                                                 | 24 [2,55; 573,14]    | 0,013*   | —                     | —        |
| Баллы по шкале HADS (тревога) > 6,5                                                                                 | 4,73 [1,46; 18,56]   | 0,014*   | —                     | —        |
| ИЛ-10 > 4,14 пг/мл                                                                                                  | 0,18 [0,04; 0,64]    | 0,015*   | —                     | —        |
| Повышение уровня цистотина С                                                                                        | 16 [2,15; 327,59]    | 0,017*   | —                     | —        |
| ФНО альфа > 1,64 пг/мл                                                                                              | 3,91 [1,21; 12,95]   | 0,023*   | —                     | —        |
| Длительность АГ более 10,5 года                                                                                     | 3,91 [1,21; 12,95]   | 0,023*   | —                     | —        |
| Наличие депрессии по шкале HADS                                                                                     | 1,32 [1,04; 1,73]    | 0,028*   | —                     | —        |
| Индекс аугментации > 1,12                                                                                           | 3,85 [1,12; 13,4]    | 0,031*   | —                     | —        |
| Повышение ИЛ-10                                                                                                     | 0,18 [0,03; 0,72]    | 0,032*   | —                     | —        |
| Относительная ДТ < 0,95 у. е.                                                                                       | 9,41 [1,71; 176,22]  | 0,036*   | —                     | —        |
| Наличие клинической тревоги по шкале HADS                                                                           | 4,08 [0,99; 17,03]   | 0,047*   | —                     | —        |
| Примечание: в таблицу внесены только ковариаты, показавшие влияние при однофакторном анализе (p < 0,3); * p < 0,05. |                      |          |                       |          |

Для многофакторной модели с помощью ROC-анализа определены наилучшие с точки зрения баланса показатели чувствительности – 80 % и специфичности – 93,3 % для порогового значения вероятности увеличения тЭЖТ у больных ИБС с пограничными стенозами КА без МНФО и СД, равного 43,3 %. Комплексная метрика (AUC = 86,7 %) демонстрирует хорошее качество классификации модели (Рисунок 8).

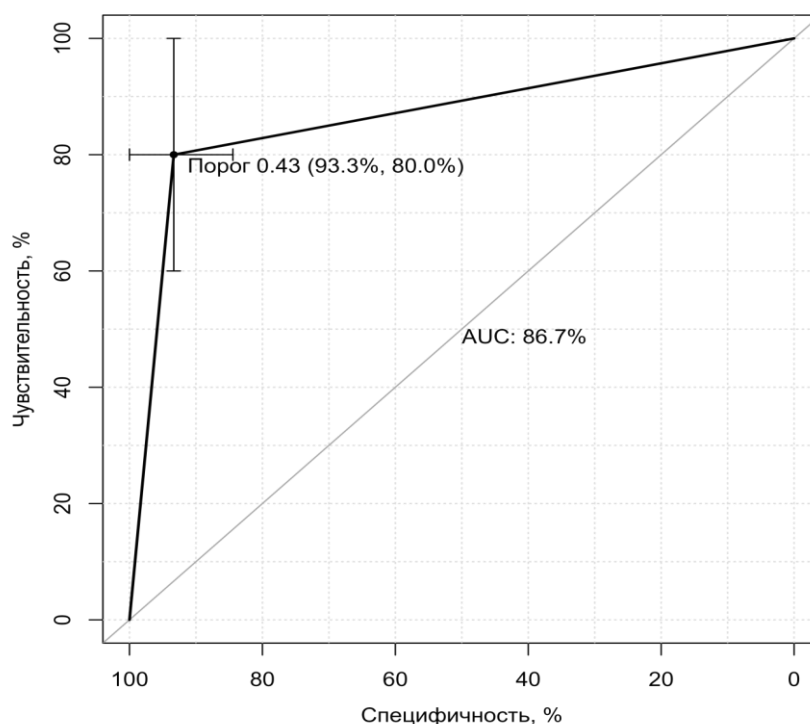


Рисунок 8 – ROC-кривая для многофакторной модели прогнозирования увеличения толщины эпикардальной жировой ткани у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий без метаболически нездорового фенотипа ожирения и сахарного диабета (суммарно по всем периодам; n = 71)

При построении однофакторных моделей логистической регрессии в группе больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА и СД выявлены отдельные значимые предикторы увеличения тЭЖТ, представленные в таблице 16. В многофакторную модель логистической регрессии увеличивающие



шансы на повышение тЭЖТ вошли возраст манифестации АГ моложе 44 лет (59,92 [7,34; 1792,85],  $p = 0,002$ ), уровень глюкозы крови натощак  $> 8,3$  ммоль/л (33,4 [3,92; 998,67],  $p = 0,007$ ) и уровень ФНО-альфа  $> 0,42$  пг/мл (11,46 [1,17; 315,34],  $p = 0,069$ ) (Таблица 16). Предиктор ФНО-альфа  $> 0,42$  пг/мл, несмотря на отсутствие статистической достоверности, вошел в модель прогнозирования увеличения тЭЖТ согласно информационному критерию Акаике (AIC).

Таблица 16 – Значения ковариат в моделях прогнозирования увеличения толщины эпикардиальной жировой ткани у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий и сахарного диабета в моделях логистической регрессии

| Ковариаты                              | Однофакторные модели |             | Многофакторная модель |           |
|----------------------------------------|----------------------|-------------|-----------------------|-----------|
|                                        | ОШ (95 % ДИ)         | p           | ОШ (95 % ДИ)          | p         |
| Возраст манифестации АГ моложе 44 лет  | 27 [6,38; 154,5]     | $< 0,001^*$ | 59,92 [7,34; 1792,85] | $0,002^*$ |
| АПО А1 $> 126,75$ мг/дл                | 14,5 [3,75; 68,57]   | $< 0,001^*$ | —                     | —         |
| Глюкоза крови натощак $> 8,3$ ммоль/л  | 11,7 [3,21; 50,16]   | $< 0,001^*$ | 33,4 [3,92; 998,67]   | $0,007^*$ |
| Цистотин С $> 0,81$ мг/л               | 10,94 [3,01; 48,28]  | $0,001^*$   | —                     | —         |
| ИЛ-10 $< 4,93$ пг/мл                   | 7,07 [2,02; 27,73]   | $0,003^*$   | —                     | —         |
| Повышение уровня ИЛ-10                 | 0,14 [0,04; 0,49]    | $0,003^*$   | —                     | —         |
| ВчСРБ $> 9,25$ ммоль/л                 | 7,07 [2,02; 27,73]   | $0,003^*$   | —                     | —         |
| Возраст манифестации ИБС моложе 45 лет | 12,4 [2,61; 91,85]   | $0,004^*$   | —                     | —         |
| ИММЛЖ М $> 129,25$ г/м <sup>2</sup>    | 7,87 [2,03; 36,03]   | $0,004^*$   | —                     | —         |
| Креатинин крови $> 99,56$ ммоль/л      | 5,98 [1,76; 23,13]   | $0,006^*$   | —                     | —         |
| Повышение уровня цистотина С           | 21,7 [3,31; 432,44]  | $0,006^*$   | —                     | —         |
| ОХС $> 6,06$ ммоль/л                   | 8 [1,92; 42,35]      | $0,007^*$   | —                     | —         |
| МиР-208a $> 42,06$                     | 9,86 [2,03; 73,38]   | $0,009^*$   | —                     | —         |
| Возраст старше 61,5 года               | 0,06 [0; 0,36]       | $0,011^*$   | —                     | —         |
| ЛПНП $> 5,11$ ммоль/л                  | 16 [2,4; 319,31]     | $0,014^*$   | —                     | —         |
| МСР 1 $> 72,91$ пг/мл                  | 7,53 [1,77; 52,59]   | $0,015^*$   | —                     | —         |

Продолжение таблицы 16

| Ковариаты                                                                                                                  | Однофакторные модели |        | Многофакторная модель |       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------|-----------------------|-------|
|                                                                                                                            | ОШ (95 % ДИ)         | p      | ОШ (95 % ДИ)          | p     |
| МиР-499а > 32,43                                                                                                           | 0,13 [0,02; 0,65]    | 0,021* | —                     | —     |
| МиР-499а < 32,43                                                                                                           | 7,75 [1,55; 58,22]   | 0,021* | —                     | —     |
| Повышение АПО А1                                                                                                           | 7,75 [1,55; 58,22]   | 0,021* | —                     | —     |
| Длительность терапии АГ менее 2,5 года                                                                                     | 4,5 [1,28; 17,08]    | 0,021* | —                     | —     |
| Баллы по шкале HADS (депрессия) > 6,5                                                                                      | 4,0 [1,22; 14,34]    | 0,026* | —                     | —     |
| ЛПИ > 1,1                                                                                                                  | 4,48 [1,22; 18,11]   | 0,027* | —                     | —     |
| ИЛ-6 > 6,36 пг/мл                                                                                                          | 4,48 [1,22; 18,11]   | 0,027* | —                     | —     |
| Офисное ДАД > 86 мм рт. ст.                                                                                                | 3,91 [1,17; 13,87]   | 0,029* | —                     | —     |
| ФНО-альфа > 0,42 пг/мл                                                                                                     | 4,17 [1,11; 20,5]    | 0,048* | 11,46 [1,17; 315,34]  | 0,069 |
| Примечание: в таблицу внесены только ковариаты, показавшие влияние при однофакторном анализе ( $p < 0,3$ ); * $p < 0,05$ . |                      |        |                       |       |

Для многофакторной модели с помощью ROC-анализа определены наилучшие с точки зрения баланса показатели чувствительности – 94,9 % и специфичности – 81,2 % для порогового значения вероятности увеличения тЭЖТ у больных ИБС с пограничными стенозами КА и СД, равного 30,6 %. Комплексная метрика (AUC = 95,0 %) демонстрирует отличное качество классификации модели (Рисунок 9).

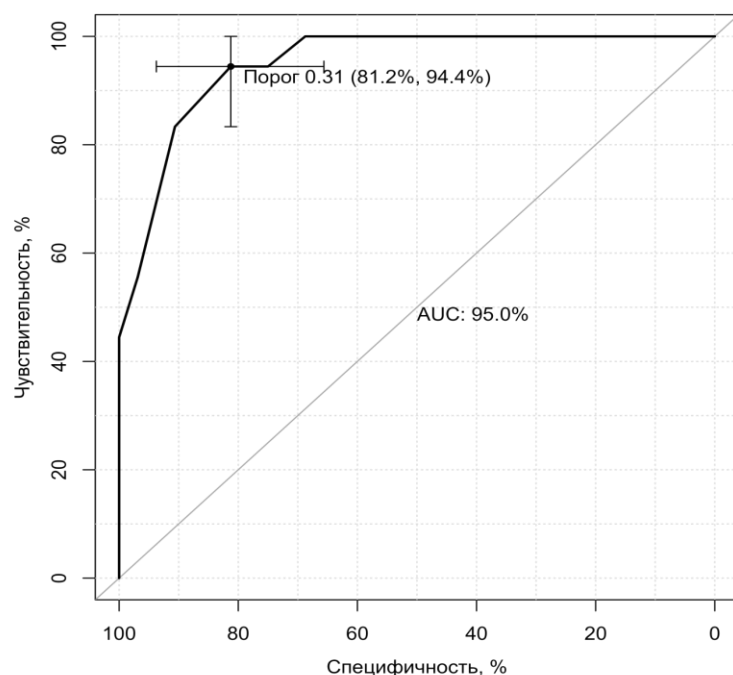


Рисунок 9 – ROC-кривая для многофакторной модели прогнозирования увеличения толщины эпикардальной жировой ткани у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий и сахарного диабета (суммарно по всем периодам;  $n = 51$ )

При построении однофакторных моделей логистической регрессии выявлены значимые предикторы увеличения тЭКЖ в группе больных с фенотипом стабильной ИБС и МНФО. Однако при построении многофакторной модели логистической регрессии среди значимых предикторов увеличения тЭЖТ в группе больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА и МНФО значимость многих предикторов снижалась. Было показано, что повышение уровня противовоспалительного ИЛ-10 снижало шансы на увеличения тЭЖТ (0,48 [0,15; 0,96],  $p = 0,101$ ), как и наличие регулярного приема основных групп препаратов, влияющих на прогноз ИБС в течение года, предшествующего госпитализации (0,97 [0,93; 0,99],  $p = 0,020$ ). При этом наличие более 22,5 балла по шкале MMSE повышало шансы на увеличение тЭЖТ (23,36 [1,76; 1 172,76],  $p = 0,043$ ). Влияние первых двух предикторов, снижающих шансы на увеличение

тЭЖТ говорят о их защитной функции и легко объяснимы. Сложнее интерпретировать результаты, связанные с баллами по шкале MMSE. Показатели, соответствующие уровню баллов более 22 по шкале MMSE, свидетельствуют о наличии легких когнитивных нарушений и могут быть частично объяснены провоспалительной активностью эпикардальной жировой ткани и ее влияниями на эндотелиальную функцию. Вероятно, более тяжелое снижение когнитивной функции, соответствующее более низким баллам по шкале MMSE и характеризующееся различной тяжестью деменции связано с другими механизмами развития атеросклероза и снижением влияния, связанного с провоспалительными эффектами эпикардальной жировой ткани. Хотя некоторые предикторы, входящие в многофакторную модель не показали статистической значимости, тем не менее именно их совокупность позволяет говорить о наилучшем прогностическом результате (Таблица 17).

Таблица 17 – Значения ковариат в моделях прогнозирования увеличения толщины эпикардальной жировой ткани у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий и метаболически нездорового фенотипа ожирения

| Ковариаты                                           | Однофакторные модели |          | Многофакторная модель |   |
|-----------------------------------------------------|----------------------|----------|-----------------------|---|
|                                                     | ОШ (95 % ДИ)         | Р        | ОШ (95 % ДИ)          | р |
| Возраст манифестации АГ менее 44,5 года             | 49 [12,55; 261,29]   | < 0,001* | —                     | — |
| Возраст старше 51,5 года                            | 0,02 [0; 0,09]       | < 0,001* | —                     | — |
| Возраст манифестации ИБС старше 49,5 года           | 0,05 [0,01; 0,18]    | < 0,001* | —                     | — |
| Возраст манифестации ИБС младше 49,5 года           | 18,2 [5,48; 70,71]   | < 0,001* | —                     | — |
| Цистотин С > 1,02 мг/л                              | 66 [11,21; 1272,86]  | < 0,001* | —                     | — |
| МиР 208a > 42,35                                    | 6,58 [2,31; 20,48]   | 0,001*   | —                     | — |
| Коэффициент паспортный/биологический возраст < 0,96 | 6,19 [2,01; 23,56]   | 0,003*   | —                     | — |

## Продолжение таблицы 17

| Ковариаты                                                                                                                  | Однофакторные модели |        | Многофакторная модель |        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------|-----------------------|--------|
|                                                                                                                            | ОШ (95 % ДИ)         | P      | ОШ (95 % ДИ)          | P      |
| ММП-9 > 391,5 нг/мл                                                                                                        | 9 [2,33; 59,72]      | 0,005* | —                     | —      |
| МСР 1 > 110,12 пг/мл                                                                                                       | 5,94 [1,72; 22,5]    | 0,006* | —                     | —      |
| СРПВ > 8,41 м/с                                                                                                            | 5,37 [1,75; 20,39]   | 0,006* | —                     | —      |
| Баллы по шкале HADS (депрессия) > 5,5                                                                                      | 4,06 [1,45; 11,84]   | 0,008* | —                     | —      |
| Толщина КИМ > 1,25 мм                                                                                                      | 6,94 [1,76; 35,47]   | 0,009* | —                     | —      |
| Повышение уровня ИЛ-10                                                                                                     | 0,09 [0; 0,47]       | 0,022* | 0,48 [0,15; 0,96]     | 0,101  |
| Баллы по шкале MMSE > 22,5                                                                                                 | 4,05 [1,32; 15,37]   | 0,023* | 23,36 [1,76; 1172,76] | 0,043* |
| Стеноз ПНА > 42,5 %                                                                                                        | 22,5 [1,92; 618,49]  | 0,024* | —                     | —      |
| Мочевая кислота > 404 ммоль/л                                                                                              | 3,61 [1,21; 11,89]   | 0,026* | —                     | —      |
| Субклиническая депрессия по шкале HADS                                                                                     | 3,97 [1,15; 14,14]   | 0,029* | —                     | —      |
| Наличие синдрома СРСС                                                                                                      | 3,17 [1,15; 9,44]    | 0,030* | —                     | —      |
| МиР 21 > 36,78                                                                                                             | 3,07 [1,1; 8,77]     | 0,033* | —                     | —      |
| ИВО > 1,96                                                                                                                 | 5,29 [1,18; 28,06]   | 0,033* | —                     | —      |
| Прием препаратов, влияющих на прогноз ИБС в течение года, предшествующего госпитализации                                   | 0,99 [0,97; 1]       | 0,044* | 0,97 [0,93; 0,99]     | 0,020* |
| Примечание: в таблицу внесены только ковариаты, показавшие влияние при однофакторном анализе ( $p < 0,3$ ); * $p < 0,05$ . |                      |        |                       |        |

Для многофакторной модели с помощью ROC-анализа определены наилучшие с точки зрения баланса показатели чувствительности – 100 % и специфичности – 92,5 % для порогового значения вероятности увеличения тЭЖТ у больных ИБС с пограничными стенозами КА и МНФО, равного 17,2 %. Комплексная метрика (AUC = 98,4 %) демонстрирует отличное качество классификации модели (Рисунок 10).

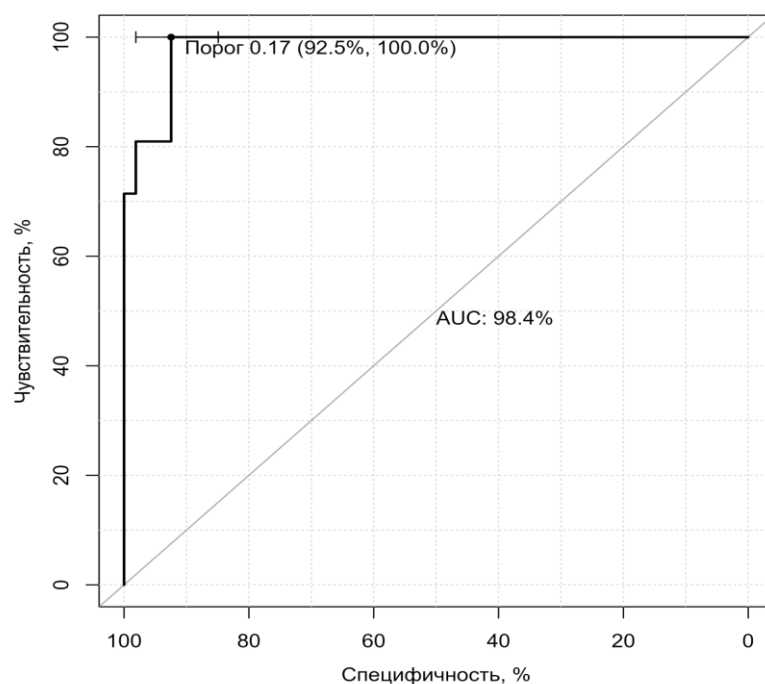


Рисунок 10 – ROC-кривая для многофакторной модели прогнозирования увеличения толщины эпикардальной жировой ткани у больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий с метаболически нездорового фенотипа ожирения (суммарно по всем периодам;  $n = 79$ )

Таким образом, несмотря на преобладание признаков висцерального ожирения в группе больных с фенотипом стабильной ИБС и СД и в группе больных с фенотипом МНФО, маркеры системного воспаления и липидные показатели обнаружили противоречивые результаты, требующие дальнейшего изучения и интерпретации. При проведении регрессионного анализа и построении многофакторной модели выявлены наиболее значимые предикторы увеличение тЭЖЖ у больных с различными клиническими фенотипами стабильной ИБС, которые отличались в зависимости от фенотипа. Полученные результаты представляют несомненный интерес для понимания патологических механизмов, активирующихся у больных ИБС с увеличением тЭЖТ, как маркера висцерального ожирения, в зависимости от имеющихся метаболических нарушений.

#### **4.3 Экспрессия микро-РНК у больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий**

Оценка показателей экспрессии миР представляет большой интерес, поскольку эти данные не только отражают патогенетические механизмы развития тех или иных осложнений, но и могут являться перспективной терапевтической мишенью. Актуальной у больных ИБС и сопутствующей патологией представляется оценка уровня таких микро-РНК как миР-21, миР-133а, миР-208 и миР-499, отражающих как метаболические нарушения, так и процессы ремоделирования сердца.

Показано, что сверхэкспрессия миР-21 способствует индуцированной СД эндотелиальной дисфункции и вялотекущему воспалению, а также развитию диабетической кардиомиопатии [259, 288, 290, 294, 304]. Микро-РНК-133а является одной из наиболее распространенных сердечных миР, экспрессия которой увеличивается в остром периоде ИМ, а также при ремоделировании сердца. У больных ИБС миР-133а ингибирует ангиогенез, апоптоз, фиброз, гипертрофию и воспаление, одновременно содействуя терапевтическому ремоделированию сердца [222, 246, 289, 320, 394,]. Кроме того, у лиц с ожирением и инсулинорезистентностью наблюдается снижение выработки миР-133а, при этом уровень ее экспрессии тесно связан с ИМТ, окружностью талии и жировой массой [201, 246, 402,]. Микро-РНК-208 специфически экспрессируется в клетках миокарда и тесно связана с развитием гипертрофии миокарда, фиброзом, ИМ, аритмиями и сердечной недостаточности [401]. Концентрация микро-РНК-499 отличается выраженной корреляцией с объемом поврежденного миокарда [357].

Несмотря на связь миР-21 и миР-133а с метаболическим статусом, их значения в группах больных стабильной ИБС с различными фенотипами значимо не различались невзирая на наличие ожирения и СД. Уровень миР-499 также не показал различий в группах, что вероятно связано со стабильным течением ИБС. Уровень миР-208 был достоверно выше в группе больных с фенотипом стабильной ИБС и

МНФО (41,96 [40,37; 43,17] vs 40,74 [39,71; 41,79] в группе больных без СД и МНФО,  $p = 0,002$  и 40,45 [39,97; 41,25] в группе больных с СД,  $p < 0,001$ ), что указывает на активные процессы ремоделирования миокарда (Таблица 18).

Таблица 18 – Концентрация микро-РНК у больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий с различными клиническими фенотипами

| Показатель                                                 | 1-я группа<br>(ИБС без СД и<br>МНФО)<br>n = 71 | 2-я группа<br>(ИБС с СД)<br>n = 51 | 3-я группа<br>(ИБС с МНФО<br>без СД)<br>n = 79 | p                                           |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Микро-РНК-21, М<br>[ДИ]                                    | 35,62<br>[33,91; 36,93]                        | 36,18<br>[35,53; 36,53]            | 36,19<br>[33,93; 36,94]                        | 1–2 = 0,372<br>1–3 = 0,393<br>2–3 = 0,411   |
| Микро-РНК-133а, М<br>[ДИ]                                  | 36,23<br>[35,52; 37,05]                        | 36,41<br>[35,64; 37,50]            | 36,42<br>[35,20; 37,61]                        | 1–2 = 0,508<br>1–3 = 0,811<br>2–3 = 0,620   |
| Микро-РНК-208а, М<br>[ДИ]                                  | 40,74<br>[39,71; 41,79]                        | 40,45<br>[39,97; 41,25]            | 41,96<br>[40,37; 43,17]                        | 1–2 = 0,482<br>1–3 = 0,002*<br>2–3 < 0,001* |
| Микро-РНК-499а, М<br>[ДИ]                                  | 40,42<br>[37,19; 42,24]                        | 38,43<br>[35,12; 42,85]            | 38,36<br>[37,11; 41,25]                        | 1–2 = 0,436<br>1–3 = 0,160<br>2–3 = 0,877   |
| Примечание: * статистически значимое различие показателей. |                                                |                                    |                                                |                                             |

Для устранения негативного влияния коллинеарности (связанности) предикторов увеличения экспрессии миР-21, миР-133а, миР-208а, миР-499а связь между предикторами и значениями миР рассчитывалась с помощью коэффициентов корреляции Спирмана. Считалось, что коэффициенты корреляции Спирмана по модулю больше 0,35 указывают на наличие связи между предикторами. У больных с различными клиническими фенотипами стабильной ИБС и пограничными стенозами КА при проведении корреляционного анализа в



каждой группе были обнаружены специфические зависимости. В группе больных с фенотипом стабильной ИБС без МНФО и СД с пограничными стенозами КА выявлена положительная корреляционная связь миР-21 с уровнем миР-133а ( $r = 0,24$ ;  $p = 0,046$ ), миР-208а ( $r = 0,4$ ;  $p < 0,001$ ), приемом БАБ ( $r = 0,22$ ;  $p = 0,026$ ), приемом БМКК ( $r = 0,21$ ;  $p = 0,037$ ), частотой поражения огибающей ветви ( $r = 0,21$ ;  $p = 0,034$ ) и отрицательная связь с ФВ ЛЖ ( $r = -0,27$ ;  $p = 0,036$ ). Микро-РНК-133а, обнаружила положительную корреляционную связь с уровнем вчСРБ ( $r = 0,26$ ;  $p = 0,037$ ), уровнем ФНО-альфа ( $r = 0,33$ ;  $p = 0,005$ ), уровнем миР-21 ( $r = 0,24$ ;  $p = 0,046$ ) и тощакowej гипергликемией ( $r = 0,2$ ;  $p = 0,042$ ). У миР208а положительные корреляционные связи были выявлены с миР-21 ( $r = 0,4$ ;  $p < 0,001$ ), приемом БМКК ( $r = 0,22$ ;  $p = 0,024$ ) и отрицательные – с уровнем NTproBNP ( $r = -0,36$ ;  $p = 0,019$ ), уровнем ИЛ-1 ( $r = -0,32$ ;  $p = 0,007$ ) и его повышением ( $r = -0,22$ ;  $p = 0,029$ ), ИВО ( $r = -0,26$ ;  $p = 0,033$ ), частотой снижения коэффициента соотношения паспортного/биологического возраста менее 1 ( $r = -0,23$ ;  $p = 0,022$ ). Микро-РНК-499а отрицательно коррелировала с возрастом ( $r = -0,25$ ;  $p = 0,037$ ), наследственностью ( $r = -0,21$ ;  $p = 0,031$ ), повышенным ИЛ-10 ( $r = -0,21$ ;  $p = 0,035$ ) и положительно с уровнем глюкозы крови натощак ( $r = 0,4$ ;  $p < 0,001$ ), тЭЖТ ( $r = 0,26$ ;  $p = 0,028$ ), приемом блокаторов РААС ( $r = 0,24$ ;  $p = 0,015$ ), дезагрегантов ( $r = 0,24$ ;  $p = 0,013$ ), статинов ( $r = 0,25$ ;  $p = 0,011$ ) и повышением мочевой кислоты ( $r = 0,24$ ;  $p = 0,019$ ).

В группе больных с фенотипом стабильной ИБС с СД и пограничными стенозами КА положительные корреляционные связи миР-21 выявлены с длительностью ИБС ( $r = 0,38$ ;  $p = 0,006$ ), уровнем вчСРБ ( $r = 0,34$ ;  $p = 0,014$ ), уровнем ЛПВП ( $r = 0,32$ ;  $p = 0,024$ ), относительной ДТ ( $r = 0,33$ ;  $p = 0,019$ ), а отрицательные – с возрастом манифестации ИБС ( $r = -0,33$ ;  $p = 0,018$ ) и уровнем ММП-9 ( $r = -0,33$ ;  $p = 0,017$ ).

Микро-РНК-133а положительно коррелировала с уровнем ММП-9 ( $r = 0,36$ ;  $p = 0,010$ ), уровнем цистотина С ( $r = 0,28$ ;  $p = 0,049$ ), снижением ЛПВП ( $r = 0,27$ ;  $p = 0,025$ ), повышением ИЛ-6 ( $r = 0,28$ ;  $p = 0,020$ ), а отрицательно с уровнем ТГ ( $r = -0,3$ ;  $p = 0,034$ ) и частотой их повышения ( $r = -0,24$ ;  $p = 0,046$ ). При оценке

экспрессии миР-208 у больных стабильной ИБС с СД выявлены положительные корреляции с уровнем ОХС ( $r = 0,41$ ;  $p = 0,003$ ) и частотой его повышения ( $r = 0,32$ ;  $p = 0,007$ ), уровнем ЛПВП ( $r = 0,37$ ;  $p = 0,007$ ), частотой поражения огибающей ветви ( $r = 0,29$ ;  $p = 0,020$ ), повышением ИЛ-1 ( $r = 0,27$ ;  $p = 0,021$ ), а отрицательные с относительной ДТ ( $r = -0,51$ ;  $p < 0,001$ ). Микро-РНК – 499а положительно коррелировала с курением в анамнезе ( $r = 0,27$ ;  $p = 0,023$ ), частотой снижения коэффициента соотношения паспортный/биологический возраст менее 1 ( $r = 0,24$ ;  $p = 0,045$ ) и отрицательно с уровнем NTproBNP ( $r = -0,42$ ;  $p = 0,007$ ), СРПВ ( $r = -0,3$ ;  $p = 0,035$ ), уровнем ИЛ-1 ( $r = -0,39$ ;  $p = 0,005$ ) и частотой его повышения ( $r = -0,27$ ;  $p = 0,021$ ), уровнем ФНО альфа ( $r = -0,34$ ;  $p = 0,015$ ), приемом статинов ( $r = -0,25$ ;  $p = 0,036$ ).

При оценке корреляционных связей в группе больных с фенотипом стабильной ИБС и МНФО с пограничными стенозами КА выявлены положительные корреляционные связи между миР-21 и миР-499а ( $r = 0,31$ ;  $p = 0,006$ ), и отрицательные – с уровнем ЛПНП ( $r = -0,27$ ;  $p = 0,018$ ) и частотой ее повышения ( $r = -0,29$ ;  $p = 0,002$ ). Микро-РНК-133а положительно коррелировала с возрастом манифестации АГ ( $r = 0,23$ ;  $p = 0,049$ ), уровнем миР-499а ( $r = 0,39$ ;  $p < 0,001$ ) и частотой поражения огибающей ветви ( $r = 0,2$ ;  $p = 0,033$ ). Микро-РНК-208а показала положительные корреляционные связи со СРПВ ( $r = 0,24$ ;  $p = 0,032$ ), уровнем цистатина С ( $r = 0,25$ ;  $p = 0,026$ ), частотой курения ( $r = 0,19$ ;  $p = 0,046$ ), частотой увеличения тЭЖТ ( $r = 0,28$ ;  $p = 0,002$ ) и отрицательно с показателем коэффициента соотношения паспортного/биологического возраста ( $r = -0,27$ ;  $p = 0,016$ ), уровнем ИЛ-10 ( $r = -0,24$ ;  $p = 0,035$ ), повышением ИЛ-6 ( $r = -0,23$ ;  $p = 0,028$ ). Микро-РНК-499а положительно коррелировала с возрастом ( $r = 0,23$ ;  $p = 0,047$ ), уровнем глюкозы крови натощак ( $r = 0,25$ ;  $p = 0,028$ ), уровнем миР21 ( $r = 0,31$ ;  $p = 0,006$ ), уровнем миР-133 а ( $r = 0,39$ ;  $p < 0,001$ ), частотой снижения МСР 1 ( $r = 0,21$ ;  $p = 0,027$ ) и отрицательно с возрастом развития ИМ ( $r = -0,81$ ;  $p = 0,001$ ), уровнем ИЛ-6 ( $r = -0,31$ ;  $p = 0,012$ ) и частотой его повышением ( $r = -0,29$ ;  $p = 0,006$ ) (Приложение, Таблица А. 2).

Таким образом, обнаруженное повышение экспрессии миР-208 указывает на

активность процесса ремоделирования миокарда в группе больных с фенотипом стабильной ИБС и МНФО. Наличие разнообразных корреляционных связей мир с возрастом возникновения ССЗ, уровнем показателей липидного спектра, провоспалительных цитокинов, показателями жесткости сосудистой стенки, длиной теломер, приемом различных групп препаратов, а самое главное между собой, позволяет лучше понять многогранные и сложные механизмы регуляции патологических процессов, связанных со стартом ИБС, ее прогрессированием, а также в последствии возможности поиска терапевтических мишеней.

#### **4.4 Мультифокальный атеросклероз у больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий**

Сочетанное наличие атеросклероза в различных артериальных бассейнах является независимым предиктором ухудшения прогноза развития серьезных сердечно-сосудистых катастроф, в особенности, ОКС и ишемического инсульта [51, 203, 322, 350]. Выявление даже субклинических стенозов в различных артериальных бассейнах связано с ухудшением выживания у больных ИБС, острым нарушением мозгового кровообращения и периферическим атеросклерозом [51, 62, 107].

Наличие невыраженных стенозов (30 %), локализованных в периферических артериях и артериях дуги аорты, является фактором неблагоприятного прогноза у пациентов с ОКС даже после проведения коронарного шунтирования [51, 62].

Кроме того, наличие МФА встречается чаще у пациентов, имеющих поражение периферических артерий, чем у имеющих поражение только коронарного русла. Риск ишемических событий увеличивается прямо пропорционально увеличению количества пораженных бассейнов, при этом МФА является более сильным независимым фактором риска развития неблагоприятных событий, чем диабет [51].

Результаты ультразвуковой доплерографии сонных артерий, проведенной

обследованным пациентам, обнаружили более низкие значения толщины КИМ (1,10 [1,10; 1,20]) мм в группе больных с фенотипом ИБС без СД и МНФО по сравнению с фенотипом стабильной ИБС и СД (1,20 [1,10; 1,30]) мм,  $p = 0,037$  и с фенотипом стабильной ИБС и МНФО (1,20 [1,10; 1,30]) мм,  $p = 0,006$ , а также более высокую частоту стеноза БЦА  $\leq 30\%$  (85,9 % [72,7 %; 93,4 %] vs 60,8 % [45,0 %; 76,1 %] в группе с СД,  $p = 0,018$  и 67,1 % [53,4 %; 78,8 %] в группе с МНФО,  $p = 0,050$ ). Наиболее высокая частота МФА была выявлена в группах больных с фенотипом стабильной ИБС с СД (88,2 % [72,8 %; 96,3 %] vs 67,6 % [55,4 %; 78,0 %] в группе больных без СД и МНФО,  $p = 0,037$ ) и фенотипом стабильной ИБС и МНФО (84,8 % [72,5 %; 92,0 %] vs 67,6 % [55,4 %; 78,0 %] в группе больных без СД и МНФО,  $p = 0,049$ ).

Наибольшее количество больных с отсутствием признаков поражения БЦА выявлено у больных с фенотипом стабильной ИБС без СД и МНФО (32,4 % [24,6 %; 38,4 %] vs 11,8 % [9,2 %; 15,5 %] в группе больных с СД,  $p = 0,047$ , и 15,2 % [11,4 %; 17,2 %] в группе с МНФО,  $p = 0,049$ ) (Таблица 19).

Таблица 19 – Данные ультразвукового исследования брахицефальных артерий

| Показатель                            | 1-я группа<br>(ИБС без СД и<br>МНФО)<br>n = 71 | 2-я группа<br>(ИБС с СД)<br>n = 51 | 3-я группа<br>(ИБС с МНФО<br>без СД)<br>n = 79 | p                                           |
|---------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Толщина КИМ, мм, М<br>[ДИ]            | 1,10<br>[1,10; 1,20]                           | 1,20<br>[1,10; 1,30]               | 1,20<br>[1,10; 1,30]                           | 1–2 = 0,037*<br>1–3 = 0,006*<br>2–3 = 0,679 |
| Стеноз БЦА $\leq 30\%$ , n, %<br>[ДИ] | 61; 85,9 %<br>[72,7 %; 93,4 %]                 | 31; 60,8 %<br>[45,0 %; 76,1 %]     | 53; 67,1 %<br>[53,4 %; 78,8 %]                 | 1–2 = 0,018*<br>1–3 = 0,050*<br>2–3 = 0,645 |
| Стеноз БЦА 30 %–50 %, n, %<br>[ДИ]    | 8; 11,3 %<br>[5,1 %; 24,5 %]                   | 21; 41,2 %<br>[26,4 %; 57,8 %]     | 21; 26,6 %<br>[16,2 %; 40,3 %]                 | 1–2 = 0,004*<br>1–3 = 0,113<br>2–3 = 0,233  |
| Стеноз БЦА $> 50\%$ , n, %<br>[ДИ]    | 2; 2,8 %<br>[0,4 %; 12,1 %]                    | 1; 1,9 %<br>[0,5 %; 14,9 %]        | 3; 3,8 %<br>[1,1 %; 13,7 %]                    | 1–2 > 0,999<br>1–3 > 0,999<br>2–3 > 0,999   |

Продолжение таблицы 19

| Показатель                                                                                                                                                 | 1-я группа<br>(ИБС без СД и<br>МНФО)<br>n = 71 | 2-я группа<br>(ИБС с СД)<br>n = 51 | 3-я группа<br>(ИБС с МНФО<br>без СД)<br>n = 79 | p                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Отсутствие<br>атеросклеротического<br>поражения БЦА, n, %<br>[ДИ]                                                                                          | 23; 32,4 %<br>[24,6 %; 38,4 %]                 | 6; 11,8 %<br>[9,2 %; 15,5 %]       | 12; 15,2 %<br>[11,4 %; 17,2 %]                 | 1–2 = 0,047*<br>1–3 = 0,035*<br>2–3 = 0,632 |
| Частота МФА, n, %<br>[ДИ]                                                                                                                                  | 48; 67,6 %<br>[55,4 %; 78,0 %]                 | 45; 88,2 %<br>[72,8 %; 96,3 %]     | 67; 84,8 %<br>[72,5 %; 92,0 %]                 | 1–2 = 0,037*<br>1–3 = 0,049*<br>2–3 = 0,739 |
| Примечание: * статистически значимое различие показателей; БЦА – брахиоцефальные артерии; КИМ – комплекс интима-медиа; МФА – мультифокальный атеросклероз. |                                                |                                    |                                                |                                             |

Для определения предикторов наличия МФА у пациентов с различными фенотипами стабильной ИБС с пограничными стенозами КА использован метод логистической регрессии для однофакторных и многофакторной моделей. При построении однофакторных моделей логистической регрессии выявлены отдельные значимые предикторы увеличения шансов наличия МФА в группе больных с фенотипом стабильной ИБС без МНФО и СД. Однако при внесении этих ковариат в многофакторную модель их значимость снижалась. Построение многофакторной модели логистической регрессии продемонстрировало снижение шансов наличия МФА при поражении только одной КА (0,25 [0,09; 0,63]),  $p = 0,004$ , и повышение шансов при значениях офисного АД, соответствующих 3-й степени АГ (4,85 [1,96; 12,71]),  $p = 0,001$ , ИМ в анамнезе (2,65 [0,85; 8,69]),  $p = 0,097$ , повышении вчСРБ (2,22 [0,88; 5,26]),  $p = 0,097$ , и возрасте пациента старше 55,5 года (2,35 [0,96; 5,88]),  $p = 0,063$ . Несмотря на то что некоторые предикторы входящие в многофакторную модель не показали статистической значимости, тем не менее совокупность именно этих предикторов позволяет говорить о наилучшем прогностическом результате согласно информационному критерию Акаике (AIC) (Таблица 20).

Таблица 20 – Значения ковариат в моделях прогнозирования наличия МФА у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий без метаболически нездорового фенотипа ожирения и сахарного диабета

| Ковариаты                                                                                                           | Однофакторные модели |          | Многофакторная модель |        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------|-----------------------|--------|
|                                                                                                                     | ОШ (95 % ДИ)         | p        | ОШ (95 % ДИ)          | P      |
| Поражение одной КА                                                                                                  | 0,23 [0,11; 0,44]    | < 0,001* | 0,25 [0,09; 0,63]     | 0,004* |
| Толщина КИМ > 0,9 мм                                                                                                | 11,32 [4,02; 40,77]  | < 0,001* | —                     | —      |
| Офисное АД соответствующее 3-й степени АГ                                                                           | 3,87 [1,92; 7,97]    | < 0,001* | 4,85 [1,96; 12,71]    | 0,001* |
| Наличие АГ                                                                                                          | 1,79 [1,33; 2,47]    | < 0,001* | —                     | —      |
| ИММЛЖ М > 135,4 г/м <sup>2</sup>                                                                                    | 5,2 [2,04; 14,13]    | 0,001*   | —                     | —      |
| Офисное САД > 131,5 мм рт. ст.                                                                                      | 2,96 [1,57; 5,68]    | 0,001*   | —                     | —      |
| Поражение ПКА                                                                                                       | 2,68 [1,45; 5,06]    | 0,002*   | —                     | —      |
| Офисное ДАД > 80,5 мм рт. ст.                                                                                       | 2,47 [1,32; 4,69]    | 0,005*   | —                     | —      |
| ИМ в анамнезе                                                                                                       | 2,7 [1,35; 5,51]     | 0,006*   | 2,65 [0,85; 8,69]     | 0,097  |
| Деменция                                                                                                            | 2,56 [1,34; 5,34]    | 0,007*   | —                     | —      |
| Прием статинов                                                                                                      | 2,3 [1,23; 4,36]     | 0,010*   | —                     | —      |
| Длительность АГ более года                                                                                          | 3,35 [1,3; 9,01]     | 0,013*   | —                     | —      |
| Поражение огибающей ветви                                                                                           | 1,05 [1,01; 1,1]     | 0,020*   | —                     | —      |
| Длительность ИБС более 4 месяцев                                                                                    | 2,58 [1,17; 5,86]    | 0,020*   | —                     | —      |
| Повышение вчСРБ                                                                                                     | 2,06 [1,1; 3,89]     | 0,025*   | 2,22 [0,88; 5,26]     | 0,097  |
| Глюкоза натощак > 4,64 ммоль/л                                                                                      | 3,52 [1,22; 11,63]   | 0,026*   | —                     | —      |
| Стеноз ПНА > 25 %                                                                                                   | 10 [1,47; 100,8]     | 0,028*   | —                     | —      |
| Возраст старше 55,5 года                                                                                            | 1,97 [1,06; 3,68]    | 0,032*   | 2,35 [0,96; 5,88]     | 0,063  |
| Недостижение целевых цифр АД                                                                                        | 3,35 [1,12; 10,51]   | 0,033*   | —                     | —      |
| МиР-133а < 36,28                                                                                                    | 3,34 [1,12; 10,67]   | 0,034*   | —                     | —      |
| Стеноз ПКА > 37 %                                                                                                   | 12,6 [1,6; 273,73]   | 0,036*   | —                     | —      |
| ИЛ-6 > 1,67 пг/мл                                                                                                   | 4,38 [1,09; 19,58]   | 0,040*   | —                     | —      |
| ИЛ-10 > 3,05 пг/мл                                                                                                  | 0,27 [0,07; 0,9]     | 0,043*   | —                     | —      |
| Поражение ПНА                                                                                                       | 1,05 [1,01; 1,11]    | 0,048*   | —                     | —      |
| Баллы по шкале MMSE < 26,5                                                                                          | 3,06 [1,02; 9,51]    | 0,048*   | —                     | —      |
| Примечание: в таблицу внесены только ковариаты, показавшие влияние при однофакторном анализе (p < 0,3); * p < 0,05. |                      |          |                       |        |

Для многофакторной модели с помощью ROC-анализа определены наилучшие с точки зрения баланса показатели чувствительности – 77,6 % и специфичности – 69,0 % для порогового значения вероятности наличия МФА у больных ИБС с пограничными стенозами КА без МНФО и СД, равного 60,8 %. Комплексная метрика ( $AUC = 79,4 \%$ ) демонстрирует удовлетворительное качество классификации модели (Рисунок 11).

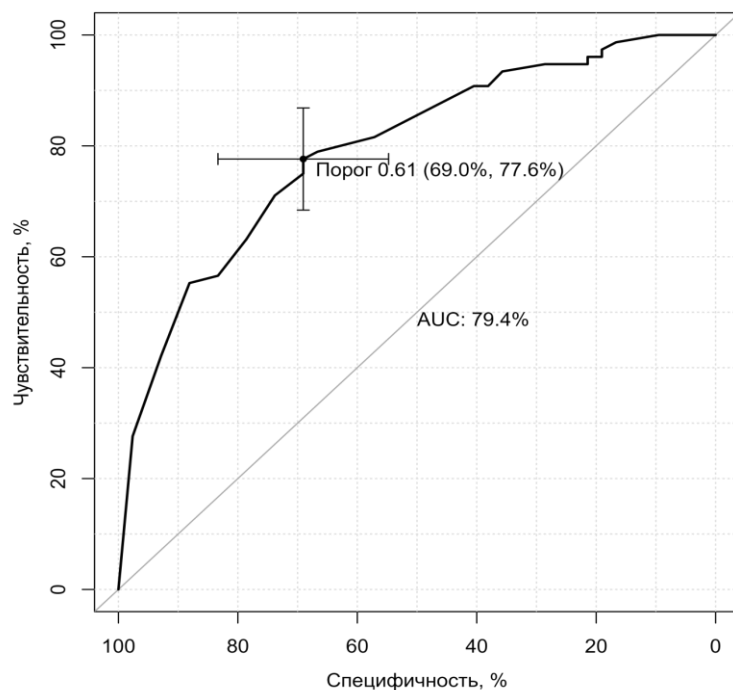


Рисунок 11 – ROC-кривая для многофакторной модели прогнозирования наличия МФА у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий без метаболически нездорового фенотипа ожирения и сахарного диабета (суммарно по всем периодам;  $n = 71$ )

При построении однофакторных моделей логистической регрессии в группе больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА и СД выявлены отдельные значимые предикторы наличия МФА, представленные в таблице. При построении многофакторной модели логистической регрессии в значимые предикторы наличия МФА вошли уровень  $vcPpB > 8,91$  ммоль/л (27,94 [2,61; 1 036,59],  $p = 0,021$ ), возраст пациента старше 52,5 года (35,9 [3,23; 1 035,03],

$p = 0,009$ ) и нарушения ритма сердца (10,4 [1,5; 114,95],  $p = 0,029$ ), под которым подразумевалось любое документированное нарушение ритма (суправентрикулярная экстрасистолия, суправентрикулярная тахикардия, фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия) (Таблица 21).

Таблица – 21 Значения ковариат в моделях прогнозирования наличия МФА у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий и сахарного диабета

| Ковариаты                                                                                                                  | Однофакторные модели |             | Многофакторная модель  |        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------|------------------------|--------|
|                                                                                                                            | ОШ (95 % ДИ)         | p           | ОШ (95 % ДИ)           | P      |
| Поражение одной КА                                                                                                         | 0,06 [0,01; 0,23]    | $< 0,001^*$ | —                      | —      |
| Глюкоза крови натощак $> 5,88$ ммоль/л                                                                                     | 4,24 [1,09; 15,89]   | 0,032*      | —                      | —      |
| Поражение трех КА                                                                                                          | 5,5 [1,37; 37,06]    | 0,033*      | —                      | —      |
| Повышение ЛПНП                                                                                                             | 6,0 [1; 36,29]       | 0,042*      | —                      | —      |
| ЛПВП $> 1,19$ ммоль/л                                                                                                      | 3,56 [1,01; 12,26]   | 0,043*      | —                      | —      |
| ВчСРБ $> 8,91$ ммоль/л                                                                                                     | 7,39 [1,35; 138,13]  | 0,061       | 27,94 [2,61; 1 036,59] | 0,021* |
| Возраст старше 52,5 года                                                                                                   | 2,93 [0,78; 10,31]   | 0,097       | 35,9 [3,23; 1 035,03]  | 0,009* |
| Нарушения ритма сердца                                                                                                     | 3,41 [0,84; 23,05]   | 0,127       | 10,4 [1,5; 114,95]     | 0,029* |
| Примечание: в таблицу внесены только ковариаты, показавшие влияние при однофакторном анализе ( $p < 0,3$ ); * $p < 0,05$ . |                      |             |                        |        |

Для многофакторной модели с помощью ROC-анализа определены наилучшие с точки зрения баланса показатели чувствительности – 75,4 % и специфичности – 100 % для порогового значения вероятности наличия МФА у больных ИБС с пограничными стенозами КА и СД, равного 94,2 %. Комплексная метрика ( $AUC = 94,2$  %) демонстрирует отличное качество классификации модели (Рисунок 12).



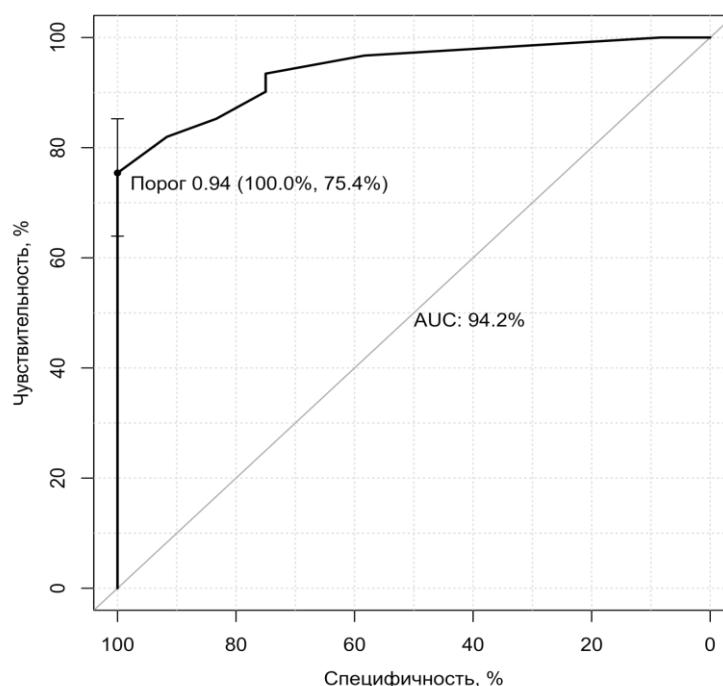


Рисунок 12 – ROC-кривая для многофакторной модели прогнозирования наличия МФА у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий и сахарного диабета (суммарно по всем периодам;  $n = 51$ )

При построении однофакторных моделей логистической регрессии выявлены значимые предикторы МФА в группе больных с фенотипом стабильной ИБС и МНФО). Однако при построении многофакторной модели логистической регрессии в данной группе больных значимость многих предикторов снижалась. Было установлено, что толщина КИМ  $> 0,9$  мм (72,61 [15,43; 534,25],  $p < 0,001$ ), уровень ТГ  $> 1,37$  ммоль/л (3,19 [0,98; 11,25],  $p = 0,059$ ), повышение цифр офисного САД (1,02 [0,99; 1,06],  $p = 0,141$ ) и прием препаратов, влияющих на прогноз у больных ИБС в течение года, предшествующего госпитализации (7,83 [2,22; 31,56],  $p = 0,002$ ), повышали шансы наличия МФА, а поражение только одной КА снижало эти шансы (0,04 [0,01; 0,14],  $p < 0,001$ ). Хотя некоторые предикторы входящие в многофакторную модель не показали статистической значимости, тем не менее они вошли в модель согласно информационному критерию Акаике (AIC) (Таблица 22).

Таблица 22 – Значения ковариат в моделях прогнозирования наличия МФА у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий и метаболически нездорового фенотипа ожирения

| Ковариаты                                    | Однофакторные модели |          | Многофакторная модель |          |
|----------------------------------------------|----------------------|----------|-----------------------|----------|
|                                              | ОШ (95 % ДИ)         | P        | ОШ (95 % ДИ)          | P        |
| Толщина КИМ > 0,9 мм                         | 13,38 [4,86; 47,54]  | < 0,001* | 72,61 [15,43; 534,25] | < 0,001* |
| Поражение одной КА                           | 0,24 [0,11; 0,51]    | < 0,001* | 0,04 [0,01; 0,14]     | < 0,001* |
| Возраст более 59,5 года                      | 5,91 [2,31; 18,32]   | 0,001*   | —                     | —        |
| Возраст манифестации ИБС<br>младше 53,5 года | 4,21 [1,9; 10,01]    | 0,001*   | —                     | —        |
| Креатинин крови ><br>100,37 ммоль/л          | 5,15 [2,07; 13,96]   | 0,001*   | —                     | —        |
| Ожирение                                     | 3,33 [1,75; 7,31]    | 0,001*   | —                     | —        |
| Деменция                                     | 3,58 [1,74; 8,84]    | 0,002*   | —                     | —        |
| ОХС > 5,06 ммоль/л                           | 4,02 [1,71; 10,66]   | 0,003*   | —                     | —        |
| миР-133а > 38,05                             | 0,07 [0,01; 0,43]    | 0,005*   | —                     | —        |
| ИММЛЖ М > 186,72 г/м <sup>2</sup>            | 4,09 [1,46; 12,82]   | 0,010*   | —                     | —        |
| Стеноз огибающей ветви<br>> 27,5 %           | 23 [2,62; 521,06]    | 0,012*   | —                     | —        |
| Возраст манифестации АГ<br>старше 49,5 года  | 4,07 [1,38; 15,04]   | 0,018*   | —                     | —        |
| Поражение ПКА                                | 2,57 [1,19; 5,87]    | 0,020*   | —                     | —        |
| Поражение огибающей ветви                    | 2,95 [1,24; 7,88]    | 0,020*   | —                     | —        |
| АПО В > 45,75 мг/дл                          | 8,2 [1,24; 56,89]    | 0,026*   | —                     | —        |
| Стеноз ПНА > 37,5 %                          | 3,78 [1,19; 13,25]   | 0,029*   | —                     | —        |
| МСР1 > 66,25 пг/мл                           | 5,29 [1,04; 27,82]   | 0,042*   | —                     | —        |
| Поражение ствола ЛКА                         | 16,5 [1,37; 458,28]  | 0,043*   | —                     | —        |
| ИМ в анамнезе                                | 2,16 [1,01; 4,61]    | 0,045*   | —                     | —        |
| ИВО > 1,05                                   | 9,21 [1,46; 179,95]  | 0,046*   | —                     | —        |
| Баллы по шкале MMSE > 26,5                   | 0,2 [0,04; 0,95]     | 0,047*   | —                     | —        |
| ТГ > 1,37 ммоль/л                            | 1,82 [0,86; 3,83]    | 0,114    | 3,19 [0,98; 11,25]    | 0,059    |
| Повышение офисного САД                       | 1,02 [1; 1,04]       | 0,115    | 1,02 [0,99; 1,06]     | 0,141    |

*Продолжение таблицы 22*

| Ковариаты                                                                                                                  | Однофакторные модели |       | Многофакторная модель |        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------|-----------------------|--------|
|                                                                                                                            | ОШ (95 % ДИ)         | Р     | ОШ (95 % ДИ)          | Р      |
| Прием препаратов, влияющих на прогноз ИБС в течение года, предшествующего госпитализации                                   | 1,8 [0,84; 3,88]     | 0,130 | 7,83 [2,22; 31,56]    | 0,002* |
| Примечание: в таблицу внесены только ковариаты, показавшие влияние при однофакторном анализе ( $p < 0,3$ ); * $p < 0,05$ . |                      |       |                       |        |

Для многофакторной модели с помощью ROC-анализа определены наилучшие с точки зрения баланса показатели чувствительности – 94,0 % и специфичности – 79,5 % для порогового значения вероятности наличия МФА у больных ИБС с пограничными стенозами КА и МНФО, равного 53,3 %. Комплексная метрика ( $AUC = 91,2$  %) демонстрирует отличное качество классификации модели (Рисунок 13).

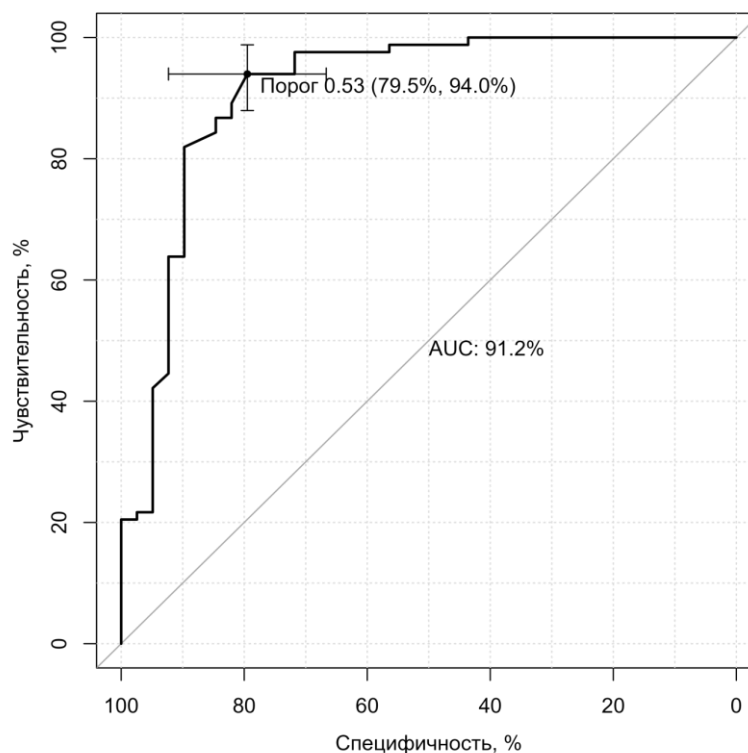


Рисунок 13 – ROC-кривая для многофакторной модели прогнозирования наличия МФА у больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий с метаболически нездорового фенотипа ожирения (суммарно по всем периодам;  $n = 79$ )

В качестве клинического примера больного ИБС с пограничными стенозами КА и МФА можно привести историю болезни одного из участников исследования.

#### Клинический пример 1.

Больной К., 56 лет, госпитализирован в областной клинический кардиологический диспансер с целью проведения КАГ 23.01.2019. В течение года беспокоят кратковременные давящие боли за грудиной при ходьбе, сопровождающиеся одышкой, купирующиеся отдыхом, периодически боли на фоне стрессовых ситуаций. Нитраты не использовал. Перенес ИМ передней стенки ЛЖ два года назад, была проведена КАГ, показаний к хирургическому вмешательству не было. Регулярно принимает ацетилсалициловую кислоту,

бисопролол 2,5 мг. Гипертонический анамнез более 15 лет. Максимальные цифры АД 200/110 мм рт. ст. Адаптирован к АД 140–150 / 90 мм рт. ст. Антигипертензивную терапию получает нерегулярно. Не курит. Наследственность отягощена по ССЗ: у матери АГ с 50 лет, у отца АГ с 45 лет, в 50 лет перенес ИМ, с этого же возраста страдает СД 2 типа. При осмотре кожные покровы обычной окраски и влажности. Отеков нет. Питание повышено. ИМТ = 32 кг/м<sup>2</sup>. При аускультации сердца тоны ясные, ритмичные. ЧСС 80 в минуту, АД справа 150 / 100 мм рт. ст, АД слева 140 / 100 мм рт. ст. При аускультации легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 16 в мин. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Физиологические отправления в норме. По результатам 2 этапной томосцинтиграфии сердца – признаки стресс-индуцированного ухудшения миокардиального кровотока в области верхушки, в апикальном и среднем отделах передней стенки ЛЖ. Суммарная оценка участка гипоперфузии (баллы): на нагрузочном этапе – 8 (10 %), в покое 2 (1 %). Зона стресс-индуцированной гипоперфузии – 6 (9 %). Выявленные изменения послужили поводом рекомендовать повторную КАГ. По результатам КАГ поражение ствола ЛКА 20 %, ПНА 60 %, без выраженной динамики от КАГ двухлетней давности. БАК: ОХС 6,3 ммоль/л, ЛПНП 4,5 ммоль/л, ЛПВП 1,1 ммоль/л, ТГ 0,95 ммоль/л, глюкоза крови натощак 6,7 ммоль/л, гликированный гемоглобин 6,1 %. ЭКГ: ритм синусовый с ЧСС 80 в мин. ЭОС отклонена влево. Нарушение процессов реполяризации по передней стенке. ЭХОКГ: ФВ 57 %, ГЛЖ, диастолическая дисфункция ЛЖ 1 тип, зоны гипо- и акинеза не описаны. тЭЖТ 7,5 мм. УЗДГ БЦА: стеноз ОСА слева 30 %, ОСА справа 40 %. Диагноз: ИБС. Стенокардия напряжения ФК 2. ПИКС (Q негативный ИМ передней стенки 17.05.2017). Гипертоническая болезнь III ст. Неконтролируемая АГ. Риск 4. ХСН с сохраненной ФВ 1 стадии, ФК 2 (NYHA). Мультифокальный атеросклероз. Атеросклероз БЦА, гемодинамически незначимый. Ожирение 1 ст. Гипергликемия натощак. Рекомендовано продолжить прием дезагрегантов, увеличена доза БАБ с достижением целевого уровня ЧСС 60–70 в покое. Для контроля АД, для достижения контроля симптомов стенокардии и с целью

улучшения прогноза после перенесенного ИМ рекомендован прием рамиприла в сочетании с БМКК. Для улучшения прогноза у пациента с ХСН сохраненной ФВ рекомендован прием дапаглифлазина 10 мг. Для контроля липидного спектра с достижением целевого уровня ЛПНП менее 1,4 ммоль/л рекомендована комбинированная терапия среднеинтенсивной дозой статина с эзитимибом. Пациент осмотрен в динамике после выписки через 1,5 месяца. Достигнут целевой уровень АД ниже 130/80 мм рт. ст., ЧСС также находится в целевом диапазоне. Достигнут целевой уровень ЛПНП – 1,3 ммоль/л. Пациент отмечает периодический дискомфорт за грудиной при ходьбе. При приеме нитратов короткого действия отмечает сильную головную боль, в связи с чем к терапии добавлен никорандил в дозе 20 мг за 20 минут до предполагаемой нагрузки. Через 3 месяца при активном звонке пациент отмечал увеличение толерантности к физической нагрузке. Терапию переносил хорошо.

Приведенный пример можно рассматривать в качестве достаточно типичной иллюстрации, характеризующей клинический портрет больного с фенотипом стабильной ИБС и МНФО с пограничными стенозами КА и проявлением МФА.

Возвращаясь к анализу данных УЗИ БЦА, можно отметить, что более выраженные изменения, касающиеся толщины КИМ, степени стеноза БЦА и частоты МФА, определялись у больных с фенотипом стабильной ИБС и СД и фенотипом стабильной ИБС и МНФО. Оценка значимых предикторов развития МФА у больных с различными клиническими фенотипами стабильной ИБС с пограничными стенозами КА выявила наибольшую частоту среди них возраста пациентов, количества пораженных КА, уровня вчСРБ и АД.

## **ГЛАВА 5 КОГНИТИВНАЯ ФУНКЦИЯ И ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫЙ СПЕКТР У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ПОГРАНИЧНЫМИ СТЕНОЗАМИ КРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ**

Когнитивные нарушения (КН) характеризуются ухудшением памяти, внимания и когнитивных функций сверх присущих лицам определенного возраста и уровня образования [292]. Нарушения когнитивных функций сопровождают не только возрастные изменения ментальной сферы, но и наиболее распространенные ССЗ, такие как АГ, ИБС, сердечная недостаточность, ухудшая их прогноз [103, 267, 368]. Сердечно-сосудистые заболевания и когнитивные расстройства с одной стороны имеют сходные факторы риска, такие как ожирение, курение, дислипидемия, недостаточная физическая активность, низкий уровень образования, а с другой стороны наличие фибрилляции предсердий, АГ, сердечной недостаточности, хронической болезни почек, СД способствует прогрессированию когнитивных нарушений. Тесная связь когнитивных функций с состоянием сердечно-сосудистой системы обуславливает многообразие причин, вызывающих их нарушения: сочетание ишемического и метаболического компонентов, активация свободно радикального окисления, эксайтотоксичность, энергетический дефицит нейронов, фосфолипидное и кальций зависимое повреждение, нейромедиаторные, гормональные механизмы, аутоиммунные и другие процессы [10]. В свою очередь, прогрессирование ССЗ, особенно в сочетании с СД или другими метаболическими нарушениями способствует нарастанию проявлений КН и формированию деменции [159, 305]. В возникновении и прогрессировании КН играет важную роль хроническая церебральная гипоперфузия, часто сопровождающаяся повышением уровня системных провоспалительных цитокинов [163]. Пациенты с ИБС подвержены большему риску сосудистой деменции из-за наличия атеросклероза и большего числа сосудистых факторов риска [163]. Кроме того, хронический стресс, как длительный, так и повторяющийся, повышает риск ИБС также в основном за счет ускорения атеросклеротического процесса [54, 143, 279, 354, 372]. Артериальная

гипертензия и атеросклероз церебральных сосудов являются основными причинами развития хронической ишемии головного мозга, занимающей одно из главных мест в генезе КН [164, 240]. Возникающие при этом определенные биохимические процессы – нарушение целостности мембран клеток, активация перекисного окисления липидов, протеолиза, нарушение взаимодействия нейромедиаторов, асептическое воспаление, апоптоз, в конечном счете, приводят к гибели нервной ткани. Возникающая гипоперфузия в различных структурах головного мозга нарушает связь между корковыми и субкортикальными образованиями, вызывая феномен разобщения, клинически проявляющийся нарушением когнитивных функций [341].

Хорева М. А. и соавт. (2020) продемонстрировали взаимосвязь когнитивных и эмоционально-аффективных нарушений с лабораторными признаками дисфункции эндотелия (изменение уровня ЦДЭ, eNOS, ЭТ-1), причем повышение уровня маркеров эндотелиальной дисфункции наблюдалось по мере прогрессирования когнитивных нарушений [88].

Начальные этапы когнитивного снижения зачастую проходят «на глазах» у терапевтов и кардиологов, которые нередко ведут этих пациентов без учета их когнитивного статуса, не оценивая всей серьезности их состояния. Таким образом, выявление КН – всегда основание для тщательного соматического обследования пациента и активной терапии соматической патологии, в том числе сердечно-сосудистой. Планирование лечения должно проводиться с учетом когнитивного статуса пациента, а когнитивный дефект может быть одним из ориентиров оптимальной терапии.

Для оценки когнитивного статуса в настоящее время наиболее часто используется шкала Mini-mental state examination (MMSE) – краткая шкала оценки когнитивного статуса; и шкала Montreal Cognitive Assessment (MoCA) – Монреальская шкала когнитивной оценки. Шкала MMSE оценивает способность ориентации в пространстве, внимание, краткосрочную и долговременную память, язык и способность выполнять простые письменные и устные задания. Шкала MoCA оценивает те же показатели, а также зрительно-пространственные навыки,



исполнительные функции и абстрактное мышление, не оцениваемые в рамках применения шкалы MMSE [26, 255].

Одним из наиболее известных скрининговых опросников для выявления тревожной и депрессивной симптоматики является Госпитальная шкала тревоги и депрессии – Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Русскоязычная версия данной шкалы активно используется в рамках проведения клинических исследований, а также рекомендуется к использованию в рутинной практике врачей соматического профиля согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации [12, 403].

Оценка когнитивной функции по шкале MMSE не выявила различий у больных с различными фенотипами стабильной ИБС с пограничными стенозами КА, а средний балл шкалы соответствовал преддементным когнитивным нарушениям. При оценке уровня тревоги и депрессии по шкале HADS средний балл уровня тревоги не показал различий по фенотипам и соответствовал нормальному уровню, в то время как средний балл уровня депрессии был выше в группе больных с фенотипом ИБС и СД (6,00 [4,00; 9,00]) vs 4,00 [2,00; 5,50] в группе без МНФО и СД,  $p = 0,002$  и 4,00 [2,00; 7,00] в группе с МНФО,  $p = 0,035$ , но также находился в пределах нормативных показателей. Частота субклинической тревоги оказалась достаточно высокой в группах в целом и в среднем составила около 20 %. Чаще всего она выявлялась в группе больных с фенотипом стабильной ИБС с СД (до 29,4 %). Клиническая тревога также встречалась часто и составила 14,7 % у больных с фенотипом стабильной ИБС без СД и МНФО и 15,7 % у больных с СД.

По данным ряда метаанализов наличие синдрома тревоги ассоциируется с повышением риска развития ИБС на 26–41 % в большей степени у молодых, чем у пожилых пациентов [130, 280]. Кроме того, тревога увеличивает риск развития ИМ и других кардиоваскулярных событий у пациентов со стабильной ИБС [378, 393]. Наличие СД 2 типа увеличивает частоту тревоги до 70 % и связано с более тяжелыми вариантами тревожных состояний [109]. В некоторых работах, наоборот, имеются указания на ассоциации наличия тревоги с позитивным влиянием на

прогноз, что связано с более частым обращением к врачам, обследованием, повышением приверженности к лечению. У пациентов с тревогой, подвергшихся коронарному шунтированию, в течение 5 лет смертность и частота развития ССО была значительно ниже, чем у пациентов без тревоги [131].

Возвращаясь к результатам проведенного исследования, следует отметить, что частота субклинической депрессии достигала 21,6 % у больных с фенотипом ИБС и СД и 16,5 % – с фенотипом МНФО. Отсутствие когнитивных нарушений было выявлено примерно у 1/3–1/4 больных (у 29,6 % больных без СД и МНФО, у 29,1 % в группе с МНФО и у 23,5 % больных в группе с СД). Преддементные нарушения наблюдались более чем у половины больных ИБС с пограничными стенозами КА – от 55,5 % в группе с МНФО до 72,5 % в группе с СД (Таблица 23).

Таблица 23 – Показатели когнитивной функции и тревожно-депрессивного спектра у больных стабильной ишемической болезнью сердца и пограничными стенозами коронарных артерий с различными клиническими фенотипами

| Показатель                                 | 1-я группа<br>(ИБС без СД и<br>МНФО)<br>n = 71 | 2-я группа<br>(ИБС с СД)<br>n = 51 | 3-я группа<br>(ИБС с МНФО<br>без СД)<br>n = 79 | P                                           |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Средний балл<br>MMSE, М<br>[ДИ]            | 26,00<br>[25,00; 28,00]                        | 26,00<br>[25,00; 27,00]            | 26,00<br>[24,50; 28,00]                        | 1–2 = 0,500<br>1–3 = 0,765<br>2–3 = 0,875   |
| Средний балл HADS<br>тревога, М<br>[ДИ]    | 6,00<br>[4,50; 9,00]                           | 6,00<br>[4,00; 9,00]               | 6,00<br>[4,00; 8,00]                           | 1–2 = 0,747<br>1–3 = 0,388<br>2–3 = 0,303   |
| Средний балл<br>HADS, депрессия, М<br>[ДИ] | 4,00<br>[2,00; 5,50]                           | 6,00<br>[3,50; 8,00]               | 4,00<br>[2,00; 7,00]                           | 1–2 = 0,002*<br>1–3 = 0,556<br>2–3 = 0,035* |
| Субклиническая<br>тревога, n, %<br>[ДИ]    | 15; 21,1 %<br>[13,2 %; 32,0 %]                 | 15; 29,4 %<br>[18,7 %; 43,0 %]     | 15; 19,0 %<br>[11,9 %; 29,0 %]                 | 1–2 = 0,394<br>1–3 = 0,839<br>2–3 = 0,203   |

Продолжение таблицы 23

| Показатель                                                                                                                                                                                                                          | 1-я группа<br>(ИБС без СД и<br>МНФО)<br>n = 71 | 2-я группа<br>(ИБС с СД)<br>n = 51 | 3-я группа (ИБС<br>с МНФО без СД)<br>n = 79 | P                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Клиническая<br>тревога, п, %<br>[ДИ]                                                                                                                                                                                                | 10; 14,1 %<br>[7,8 %; 24,0 %]                  | 8; 15,7 %<br>[8,2 %; 28,0 %]       | 7; 8,9 %<br>[4,4 %; 17,2 %]                 | 1–2 = 0,802<br>1–3 = 0,440<br>2–3 = 0,268  |
| Субклиническая<br>депрессия, п, %<br>[ДИ]                                                                                                                                                                                           | 5; 7,0 %<br>[3,0 %; 15,4 %]                    | 11; 21,6 %<br>[12,5 %; 34,6 %]     | 13; 16,5 %<br>[9,9 %; 26,1 %]               | 1–2 = 0,028*<br>1–3 = 0,085<br>2–3 = 0,494 |
| Клиническая<br>депрессия, п, %<br>[ДИ]                                                                                                                                                                                              | 1; 1,4 %<br>[0,2 %; 7,6 %]                     | 2; 3,9 %<br>[1,1 %; 13,2 %]        | 4; 5,1 %<br>[2,0 %; 12,3 %]                 | 1–2 = 0,571<br>1–3 = 0,370<br>2–3 > 0,999  |
| Отсутствие<br>нарушений, п, %<br>[ДИ]                                                                                                                                                                                               | 21; 29,6 %<br>[20,2 %; 41,0 %]                 | 12; 23,5 %<br>[14,0 %; 36,8 %]     | 23; 29,1 %<br>[20,3 %; 39,9 %]              | 1–2 = 0,538<br>1–3 > 0,999<br>2–3 = 0,547  |
| Преддеменция, п, %<br>[ДИ]                                                                                                                                                                                                          | 45; 63,4 %<br>[51,8 %; 73,6 %]                 | 37; 72,5 %<br>[59,1 %; 82,9 %]     | 44; 55,7 %<br>[44,7 %; 66,1 %]              | 1–2 = 0,332<br>1–3 = 0,406<br>2–3 = 0,065  |
| Легкая деменция, п, %<br>[ДИ]                                                                                                                                                                                                       | 4; 5,6 %<br>[2,2 %; 13,6 %]                    | 2; 3,9 %<br>[1,1 %; 13,2 %]        | 10; 12,7 %<br>[7,0 %; 21,8 %]               | 1–2 > 0,999<br>1–3 = 0,168<br>2–3 = 0,125  |
| Умеренная<br>деменция, п, %<br>[ДИ]                                                                                                                                                                                                 | 1; 1,4 %<br>[0,2 %; 7,6 %]                     | 0; 0,0 %<br>[0,0 %; 7,1 %]         | 2; 2,5 %<br>[0,7 %; 8,8 %]                  | 1–2 > 0,999<br>1–3 > 0,999<br>2–3 = 0,522  |
| Примечание: * статистически значимое различие показателей; HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale (госпитальная шкала тревоги и депрессии); MMSE – Mini-mental state examination (краткая шкала оценки когнитивного статуса). |                                                |                                    |                                             |                                            |

Хорошо известна связь ожирения и когнитивных нарушений. С одной стороны, когнитивные нарушения могут являться фактором риска возникновения ожирения, что объясняется нарушением функции лобных долей головного мозга и их взаимодействия с вентральной областью покрышки, полосатого тела

и лимбической системы. Эти нарушения провоцируют сбои в регуляции пищевого поведения, следствием чего является дисбаланс энергетического обмена, способствующий избыточному накоплению жировой ткани [53, 65]. С другой стороны, ожирение рассматривается как фактор риска развития когнитивных нарушений. Данная проблема требует дальнейшего тщательного изучения, поскольку существуют противоречивые данные, свидетельствующие с одной стороны о прямом влиянии ожирения на когнитивную функцию, а с другой – не подтверждающие значимой взаимосвязи между индексом массы тела, окружностью талии и когнитивными способностями [53, 128].

Сахарный диабет и когнитивная дисфункция сочетаются чаще, чем можно было бы ожидать, о чем убедительно свидетельствуют эпидемиологические данные [3, 196, 335]. Снижение когнитивных функций может начинаться на этапе предиабета и развиваться в течение нескольких лет у больных СД со скоростью на 50 % выше, чем при нормальном когнитивном старении [151]. Для описания легких и умеренных когнитивных расстройств у больных СД, не связанных с другими причинами, был предложен отдельный термин «диабет-ассоциированное когнитивное снижение» [3].

При оценке отдельных субтестов шкалы MMSE пациенты всех фенотипов страдали полифункциональными нарушениями. Наиболее часто сложности у респондентов вызывал счет, используемый для оценки внимания, повторение слов для оценки памяти, а также тесты, связанные с речью, однако достоверных отличий по фенотипам получено не было (Таблица 24).

Таблица 24 – Показатели отдельных субтестов шкалы MMSE у больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий с различными фенотипами

| Показатель                                                           | 1-я группа<br>(ИБС без СД<br>и МНФО)<br>n = 71 | 2-я группа<br>(ИБС с СД)<br>n = 51 | 3-я группа<br>(ИБС с МНФО<br>без СД)<br>n = 79 | P                                         |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Ориентировка во времени                                              | 4 [4; 5]                                       | 4 [3; 5]                           | 4 [3; 5]                                       | 1–2 > 0,999<br>1–3 > 0,999<br>2–3 > 0,999 |
| Ориентировка в месте                                                 | 5 [4; 5]                                       | 5 [3; 5]                           | 5 [4; 5]                                       | 1–2 > 0,999<br>1–3 > 0,999<br>2–3 > 0,999 |
| Восприятие (запомнить<br>и повторить 3 слова)                        | 3 [2; 3]                                       | 3 [2; 3]                           | 3 [2; 3]                                       | 1–2 = 0,351<br>1–3 = 0,583<br>2–3 = 0,183 |
| Концентрация внимания<br>и счет (последовательное<br>вычитание по 7) | 4 [3; 5]                                       | 3 [3; 4]                           | 4 [3; 5]                                       | 1–2 = 0,134<br>1–3 = 0,440<br>2–3 = 0,397 |
| Память                                                               | 3 [2; 3]                                       | 2 [1; 2]                           | 2 [2; 3]                                       | 1–2 = 0,668<br>1–3 = 0,186<br>2–3 = 0,147 |
| Речь                                                                 | 8 [6; 9]                                       | 7 [5,5; 8]                         | 7 [6; 8]                                       | 1–2 = 0,495<br>1–3 = 0,678<br>2–3 = 0,118 |
| Примечание: * статистически значимое различие показателей.           |                                                |                                    |                                                |                                           |

Резюмируя, можно отметить, что, несмотря на отсутствие значимых различий в показателях тревоги и депрессии у больных ИБС с пограничными стенозами КА и различными клиническими фенотипами, пациенты стабильной ИБС и СД все же характеризовались более высоким средним баллом депрессии по шкале HADS.

## **ГЛАВА 6 СОСУДИСТАЯ ЖЕСТКОСТЬ, ОТНОСИТЕЛЬНАЯ ДЛИНА ТЕЛОМЕР И СИНДРОМ РАННЕГО СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ПОГРНИЧНЫМИ СТЕНОЗАМИ КРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ**

С возрастом риск ССЗ, таких как ИБС, инсульт и сосудистая деменция увеличивается [152, 226, 303]. Однако иногда процесс старения протекает более быстро, что нашло отражение в формировании понятия синдрома раннего сосудистого старения (Early vascular aging syndrome – EVA syndrome; CPCC) [302].

В основе CPCC лежит артериальная жесткость, которая обусловлена изменениями в среднем слое крупных эластических артерий. Ее можно измерить скоростью распространения пульсовой волны (СРПВ) [55, 94, 112, 283, 302, 303] или альтернативным показателем – сердечно-лодыжечным сосудистым индексом (СЛСИ), который является производным от сердечно-лодыжечной скорости пульсовой волны. Результаты ряда исследований указывают не только на гемодинамические, но и на негемодинамические факторы, способствующие повышению жесткости артерий и CPCC. К последним относятся нарушение метаболизма глюкозы, хроническое воспаление и окислительный стресс [4, 99, 283, 287, 232, 334].

На протяжении нескольких десятилетий внимание специалистов приковано к определению «сосудистого» («биологического») возраста больных атеросклеротическими заболеваниями, поскольку он является одним из важнейших факторов старения человека вследствие повышения жесткости артериальной стенки с возрастом [303]. Соответствие возраста пациента и состояния артерий прослеживается не всегда и фактором риска сердечно-сосудистой патологии является не столько реальный возраст пациента, сколько «возраст» его сосудистой системы. Повышение сосудистого возраста, как правило, является неотъемлемым компонентом CPCC.

На сегодняшний день четких критериев диагностики CPCC нет. В

литературе основной акцент делается на измерение жесткости сосудистой стенки и определение относительной длины теломер [265, 275, 283, 302, 303, 360]. При этом в большинстве публикаций приоритет отдается именно определению жесткости сосуда как более доступному показателю по сравнению с измерением ОДТ и отражающему патогенетический смысл синдрома.

В 2018г. нами были сформулированы основные и дополнительные критерии СРСС [69]. К основным критериям были отнесены молодой возраст (до 45 лет) дебюта АГ и ИБС, повышение артериальной жесткости по данным СЛСИ, коэффициент отношения паспортного возраста к биологическому  $< 1$ , укорочение относительной длины теломер. К дополнительным критериям – ИМТ  $> 25$  кг/м<sup>2</sup>, дислипидемия (ОХС  $\geq 4,9$  ммоль/л, либо ХС ЛПНП  $\geq 1,4$  ммоль/л, либо ТГ  $\geq 1,7$  ммоль/л, либо ХС ЛПВП  $\leq 1$  ммоль/л), повышение хотя бы одного провоспалительного цитокина (ИЛ-1Ra, ИЛ-6, ИЛ-8) или снижение уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10, наличие атеросклеротического поражения брахицефальных артерий, нарушение гликемии натощак, повышение ММП-9, признаки биологического старения (алопеция и поседение в молодом возрасте). Сочетание двух основных (один из которых обязательно увеличение СЛСИ, или укорочение относительной длины теломер) и трех дополнительных признаков, или наличие всех четырех основных признаков мы рассматривали в качестве диагностического критерия СРСС с учетом возрастных характеристик пациентов [121].

При анализе отдельных компонентов СРСС у больных с фенотипом стабильной ИБС и СД выявлены наиболее высокие значения СРПВ (8,83 [8,51; 9,30] м/с vs 8,40 [7,90; 9,25] м/с в группе без СД и МНФО,  $p = 0,024$ , и 8,50 [7,90; 9,25] м/с в группе с МНФО,  $p = 0,029$ ) и СЛСИ (9,00 [8,00; 9,40] ед. vs 8,10 [7,50; 9,00] ед. в группе без СД и МНФО,  $p = 0,006$ , и 8,10 [7,20; 8,70] ед. в группе с МНФО,  $p < 0,001$ ). Для оценки взаимоотношения паспортного и биологического (сосудистого) возраста нами было предложено определение коэффициента «паспортный возраст/биологический возраст», значения которого менее единицы свидетельствуют о преобладании биологического (сосудистого) возраста над

паспортным и могут служить маркером сосудистого старения. Коэффициент соотношения «паспортный/биологический» возраст был наименьшим, а частота его снижения была наибольшей также у больных фенотипом ИБС и СД. При этом уровень ММП-9, как дополнительного маркера СРСС, и частота ее повышения была ниже в группе больных с фенотипом стабильной ИБС и СД. Частота СРСС была выше в группе больных с ИБС и СД и составила 68,6 % [55,0 %; 79,7 %] по сравнению с 46,5 % [35,4 %; 58,0 %] в группе больных ИБС без СД и МНФО,  $p = 0,017$ , и 48,1 % [37,4 %; 58,9 %] в группе с МНФО,  $p = 0,030$  (Таблица 25).

Таблица 25 – Показатели сосудистой жесткости, относительная длина теломер и частота синдрома раннего сосудистого старения у больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий и различными фенотипами

| Показатели / параметры  | 1-я группа<br>(ИБС без СД и МНФО)<br>$n = 71$ | 2-я группа<br>(ИБС с СД)<br>$n = 51$ | 3-я группа<br>(ИБС с МНФО без СД)<br>$n = 79$ | P                                           |
|-------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------|
| СРПВ, м/с, М<br>[ДИ]    | 8,40<br>[7,90; 9,25]                          | 8,83<br>[8,51; 9,30]                 | 8,50<br>[7,90; 9,25]                          | 1–2 = 0,024*<br>1–3 = 0,618<br>2–3 = 0,029* |
| СЛСИ, ед., М<br>[ДИ]    | 8,10<br>[7,50; 9,00]                          | 9,00<br>[8,00; 9,40]                 | 8,10<br>[7,20; 8,70]                          | 1–2 = 0,006*<br>1–3 = 0,586<br>2–3 < 0,001* |
| ЛПИ, ед., М<br>[ДИ]     | 1,07<br>[0,99; 1,10]                          | 1,05<br>[0,98; 1,10]                 | 1,10<br>[0,99; 1,15]                          | 1–2 = 0,291<br>1–3 = 0,342<br>2–3 = 0,022*  |
| ИА, ед., М<br>[ДИ]      | 0,98<br>[0,90; 1,05]                          | 0,97<br>[0,86; 1,04]                 | 1,01<br>[0,93; 1,11]                          | 1–2 = 0,428<br>1–3 = 0,265<br>2–3 = 0,107   |
| ЛПИ < 0,9, n, %<br>[ДИ] | 8; 11,3 %<br>[5,8 %; 20,7 %]                  | 13; 25,5 %<br>[15,5 %; 38,9 %]       | 7; 8,9 %<br>[4,4 %; 17,2 %]                   | 1–2 = 0,052<br>1–3 = 0,786<br>2–3 = 0,013*  |



Продолжение таблицы 25

| Показатели /<br>параметры                                                                                                                                                                                                                                                                               | 1-я группа<br>(ИБС без СД и<br>МНФО)<br>n = 71 | 2-я группа<br>(ИБС с СД)<br>n = 51 | 3-я группа<br>(ИБС с МНФО<br>без СД)<br>n = 79 | P                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| ММП-9, нг/мл, М<br>[ДИ]                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 540,00<br>[400,00; 681,00]                     | 279,00<br>[246,00; 321,50]         | 490,00<br>[340,00; 639,50]                     | 1–2 < 0,001*<br>1–3 = 0,135<br>2–3 < 0,001* |
| Частота повышения<br>ММП-9, n, %<br>[ДИ]                                                                                                                                                                                                                                                                | 46; 64,8 %<br>[53,2 %; 74,9 %]                 | 2; 3,9 %<br>[1,1 %; 13,2 %]        | 48; 60,8 %<br>[49,7 %; 70,8 %]                 | 1–2 < 0,001*<br>1–3=0,617<br>2–3 < 0,001*   |
| Теломеры, М<br>[ДИ]                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 0,70<br>[0,37; 1,00]                           | 0,61<br>[0,42; 0,78]               | 0,70<br>[0,40; 0,84]                           | 1–2 = 0,166<br>1–3 = 0,725<br>2–3 = 0,330   |
| Укорочение<br>теломер, n, %<br>[ДИ]                                                                                                                                                                                                                                                                     | 53; 74,7 %<br>[63,4 %; 83,3 %]                 | 46; 90,2 %<br>[79,0 %; 95,7 %]     | 65; 82,3 %<br>[72,4 %; 89,1 %]                 | 1–2 = 0,036*<br>1–3 = 0,319<br>2–3 = 0,310  |
| Коэффициент<br>паспортный/биоло-<br>гический возраст,<br>М [ДИ]                                                                                                                                                                                                                                         | 0,96<br>[0,90; 1,00]                           | 0,92<br>[0,88; 0,96]               | 0,95<br>[0,89; 1,02]                           | 1–2 = 0,002*<br>1–3 = 0,952<br>2–3 = 0,005* |
| Частота значений<br>коэффициента<br>паспортный/биоло-<br>гический возраст <<br>1, n, % [ДИ]                                                                                                                                                                                                             | 44; 61,9 %<br>[50,3 %; 72,4 %]                 | 43; 84,3 %<br>[72,8 %; 92,8 %]     | 51; 64,6 %<br>[53,0 %; 73,9 %]                 | 1–2 = 0,007*<br>1–3 = 0,865<br>2–3 = 0,013* |
| Частота СРСС, n, %<br>[ДИ]                                                                                                                                                                                                                                                                              | 33; 46,5 %<br>[35,4 %; 58,0 %]                 | 35; 68,6 %<br>[55,0 %; 79,7 %]     | 38; 48,1 %<br>[37,4 %; 58,9 %]                 | 1–2 = 0,017*<br>1–3 = 0,871<br>2–3 = 0,030* |
| Примечание: * статистически значимое различие показателей; ИА – индекс аугментации; ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс; ММП-9 – матричная металлопротеиназа-9; СЛСИ – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; СРСС – синдром раннего сосудистого старения; СРПВ – скорость распространения пульсовой волны. |                                                |                                    |                                                |                                             |

Отдельно хочется отметить возможное влияние перенесенного COVID 19 на повышение жесткости сосудистой стенки, поскольку основной набор больных группы активного наблюдения пришелся именно на период пандемии. Документированный COVID 19 в целом у вошедших в разработку больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА имел место у 42 (21,0 % [15,9 %; 27,2 %]) человек. По частоте документированного COVID 19 группы значимо не различались (1-я группа – 13 (18,3 % [11,0 %; 28,8 %]), 2-я группа – 11 (21,6 % [12,5 %; 34,6 %]), 3-я группа 18 (23,1 % [15,1 %; 33,6 %]), 1 vs 2  $p = 0,653$ , 1 vs 3  $p = 0,547$ , 2 vs 3  $p > 0,999$ ). Кроме того, при дальнейшей оценке предикторов СРСС факт перенесенного COVID 19 не вошел ни в одну из моделей его прогнозирования.

Определение относительной длины теломер как генетического маркера раннего старения также может рассматриваться как потенциальный биомаркер ИБС [160, 223]. Повышенная скорость укорочения теломер за счет окислительного повреждения ДНК идентифицирована в циркулирующих эндотелиальных прогениторных клетках у больных ИБС, в том числе с метаболическими нарушениями. Именно окислительное повреждение ДНК приводит к ускорению эндотелиальной дисфункции, способствуя развитию и прогрессированию ИБС и других атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний [33, 324]. Наличие ожирения и СД ускоряют процессы старения и способствуют укорочению теломер [197].

Путем построения моделей однофакторных и многофакторных логистических регрессий выявлялись значимые предикторы укорочения относительной длины теломер у больных с различными фенотипами стабильной ИБС с пограничными стенозами КА. Из однофакторных моделей для всех возможных предикторов отбирались модели с достигнутым уровнем значимости  $p < 0,2$ . 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). При оценке корреляционных связей в группе больных с фенотипом стабильной ИБС без СД и МНФО показатель ОДТ положительно коррелировал с индексом аугментации ( $r = 0,25$ ;  $p = 0,036$ ) и отрицательно – с количеством баллов по шкале MMSE ( $r = -0,24$ ;  $p = 0,045$ ), с уровнем ИЛ 1 ( $r = -0,27$ ;  $p = 0,022$ ), с уровнем ММП-9 ( $r = -0,24$ ;  $p = 0,040$ ). В группе больных с фенотипом стабильной ИБС и СД выявлены отрицательные корреляционные связи ОДТ с уровнем ОХС ( $r = -0,54$ ;  $p < 0,001$ ), уровнем ЛПНП ( $r = -0,44$ ;  $p = 0,001$ ), наличием поражения ПКА ( $r = -0,47$ ;  $p = 0,025$ ), уровнем ММП-9 ( $r = -0,3$ ;  $p = 0,035$ ), тЭЖТ ( $r = -0,28$ ;  $p = 0,044$ ) и уровнем миР-208а ( $r = -0,51$ ;  $p < 0,001$ ) и положительные – с возрастом развития ИМ ( $r = 0,74$ ;  $p = 0,023$ ), уровнем мочевины крови ( $r = 0,39$ ;  $p = 0,005$ ) и уровнем миР-21 ( $r = 0,33$ ;  $p = 0,019$ ). В группе больных с фенотипом стабильной ИБС и МНФО показатели ОДТ положительно коррелировали с наличием поражением ПНА ( $r = 0,51$ ;  $p = 0,018$ ) и ПКА ( $r = 0,51$ ;  $p = 0,018$ ) (Приложение, Таблица А.3).

Для определения предикторов укорочения теломер у больных с различными клиническими фенотипами стабильной ИБС с пограничными стенозами КА использован метод логистической регрессии для однофакторных и многофакторной моделей. При построении однофакторных моделей логистической регрессии выявлены отдельные значимые предикторы увеличения шансов наличия укорочения ОДТ в группе больных с фенотипом стабильной ИБС без МНФО и СД. Однако при внесении этих ковариат в многофакторную модель их значимость снижалась. Построение многофакторной модели логистической регрессии продемонстрировало снижение шансов укорочения теломер в зависимости от уровня АПО В ( $0,85$  [ $0,69$ ;  $0,96$ ],  $p = 0,043$ ) и уровня цистотина  $C > 0,76$  мг/л ( $14,7$  [ $1,06$ ;  $1\ 035,28$ ],  $p = 0,099$ ) и повышение шансов укорочения теломер при уровне ФНО-альфа  $> 1,14$  пг/мл ( $7,69$  [ $0,95$ ;  $109,9$ ],  $p = 0,078$ ), уровне ММП-9  $> 548,5$  нг/мл ( $143,34$  [ $3,93$ ;  $98\ 420,22$ ],  $p = 0,047$ ), возрасте манифестации АГ моложе  $54,5$  года ( $3\ 290,95$  [ $14,65$ ;  $198\ 833\ 412,33$ ],  $p = 0,045$ ), тЭКЖ  $> 2,75$  мм ( $5,89$  [ $0,66$ ;  $77,12$ ],  $p = 0,129$ ), уровне миР-499а  $< 37,3$  ( $561,92$  [ $14,2$ ;  $32\ 8891,95$ ],  $p = 0,010$ ), уровне офисного ДАД  $> 92,5$  мм рт. ст. ( $1\ 130,93$  [ $7,16$ ;  $7\ 262\ 051,79$ ],

$p = 0,042$ ) (Таблица 26). Однако некоторые предикторы входящие в многофакторную модель не показали статистической значимости, тем не менее совокупность именно этих предикторов, позволяет говорить о наилучшем прогностическом результате согласно информационному критерию Акаике (AIC).

Таблица 26 – Значения ковариат в моделях прогнозирования укорочения относительной длины теломер у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий без метаболически нездорового фенотипа ожирения и сахарного диабета

| Ковариаты                                                 | Однофакторные модели |        | Многофакторная модель               |        |
|-----------------------------------------------------------|----------------------|--------|-------------------------------------|--------|
|                                                           | ОШ (95% ДИ)          | P      | ОШ (95 % ДИ)                        | P      |
| СРПВ > 7,55 м/ч                                           | 10,61 [2,53; 55,67]  | 0,002* | —                                   | —      |
| миР-208а менее 40,56                                      | 6,3 [1,82; 29,64]    | 0,008* | —                                   | —      |
| ФНО-альфа > 1,14 пг/мл                                    | 4,62 [1,52; 15,39]   | 0,009* | 7,69 [0,95; 109,9]                  | 0,078  |
| ММП-9 > 548,5 нг/мл                                       | 5,6 [1,62; 26,26]    | 0,012* | 143,34 [3,93; 98 420,22]            | 0,047* |
| Возраст манифестации АГ<br>моложе 54,5 года               | 4,07 [1,3; 13,44]    | 0,017* | 3 290,95<br>[14,65; 198 833 412,33] | 0,045* |
| ТЭКЖ > 2,75 мм                                            | 3,85 [1,27; 12,18]   | 0,018* | 5,89 [0,66; 77,12]                  | 0,129  |
| ИЛ-1 > 2,9 пг/мл                                          | 3,89 [1,29; 12,82]   | 0,019* | —                                   | —      |
| Длительность АГ более 6,5 года                            | 3,96 [1,29; 13,89]   | 0,021* | —                                   | —      |
| АПО В                                                     | 0,96 [0,92; 0,99]    | 0,023* | 0,85 [0,69; 0,96]                   | 0,043* |
| Коэффициент<br>паспортный/биологический<br>возраст < 0,99 | 3,63 [1,22; 11,56]   | 0,023* | —                                   | —      |
| Возраст манифестации ИБС<br>моложе 59,5 года              | 3,48 [1,16; 10,92]   | 0,028* | —                                   | —      |
| ИЛ-8 пг/мл                                                | 0,89 [0,79; 0,99]    | 0,033* | —                                   | —      |
| миР-499а < 37,3                                           | 9,5 [1,73; 177,79]   | 0,035* | 561,92 [14,2; 328 891,95]           | 0,010* |
| ЛПВП > 1,25 ммоль/л                                       | 0,1 [0,01; 0,63]     | 0,043* | —                                   | —      |
| Офисные цифры ДАД<br>> 92,5 мм рт. ст,                    | 3,46 [0,85; 23,51]   | 0,124  | 1 130,93 [7,16; 7 262 051,79]       | 0,042* |
| Цистотин С > 0,76 мг/л                                    | 2,41 [0,78; 8,4]     | 0,140  | 14,7 [1,06; 1 035,28]               | 0,099  |

Примечание: в таблицу внесены только ковариаты, показавшие влияние при однофакторном анализе ( $p < 0,3$ ); \*  $p < 0,05$ .

Для многофакторной модели с помощью ROC-анализа определены наилучшие с точки зрения баланса показатели чувствительности – 87,8 % и специфичности – 100 % для порогового значения вероятности наличия МФА у больных ИБС с пограничными стенозами КА без МНФО и СД, равного 60,8 %. Комплексная метрика ( $AUC = 97,5 \%$ ) демонстрирует отличное качество классификации модели (Рисунок 14).

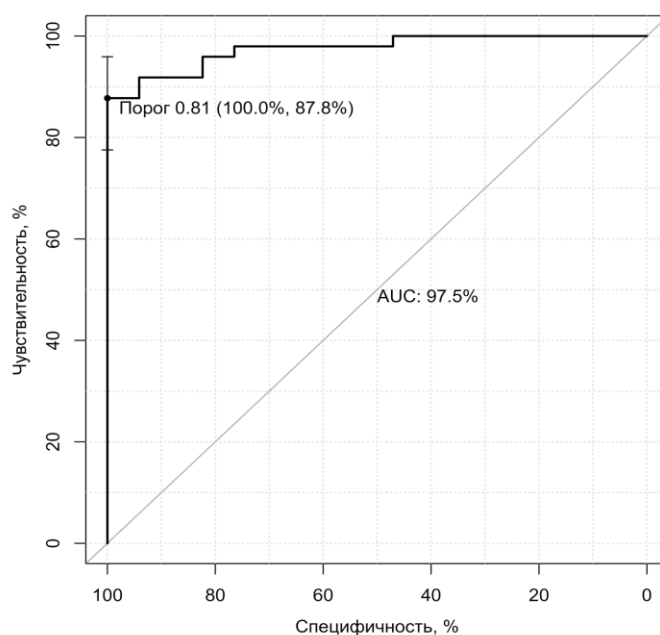


Рисунок 14 – ROC-кривая для многофакторной модели прогнозирования укорочения относительной длины теломер у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий без метаболически нездорового фенотипа ожирения и сахарного диабета (суммарно по всем периодам;  $n = 71$ )

При построении однофакторных моделей логистической регрессии в группе больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА и СД выявлены отдельные значимые предикторы укорочения ОДТ, представленные в таблице 26. При построении многофакторной модели логистической регрессии в значимые предикторы наличия укорочения ОДТ вошли уровень ИЛ-6  $> 3,8$  пг/мл (21,4 [1,83;

810],  $p = 0,033$ ), прием дезагрегантов (23,97 [1,31; 1901,4],  $p = 0,075$ ), уровень миР-499а < 42,41 (12,48 [0,81; 700,34],  $p = 0,121$ ), и миР-133а < 35,86 (9,23 [0,57; 589,91],  $p = 0,182$ ) (Таблица 27).

Таблица 27 – Значения ковариат в моделях прогнозирования укорочения относительной длины теломер у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий и сахарного диабета

| Ковариаты                                                                                                                  | Однофакторные модели |        | Многофакторная модель |        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------|-----------------------|--------|
|                                                                                                                            | ОШ (95 % ДИ)         | p      | ОШ (95 % ДИ)          | p      |
| ИЛ-6 > 3,8 пг/мл                                                                                                           | 16,44 [2,12; 343,57] | 0,017* | 21,4 [1,83; 810]      | 0,033* |
| ХСН                                                                                                                        | 0,06 [0; 0,47]       | 0,017* | —                     | —      |
| СКФ > 49 мл/мин                                                                                                            | 10 [1,4; 89,35]      | 0,023* | —                     | —      |
| Прием дезагрегантов                                                                                                        | 10,15 [1,35; 208,94] | 0,047* | 23,97 [1,31; 1 901,4] | 0,075  |
| СРПВ < 9,3м/с                                                                                                              | 7,12 [1,03; 61,36]   | 0,048* | —                     | —      |
| ИЛ-10 < 3,95 пг/мл                                                                                                         | 0,14 [0,02; 0,97]    | 0,048* | —                     | —      |
| Атипичные приступы стенокардии                                                                                             | 0,14 [0,02; 0,97]    | 0,048* | —                     | —      |
| ИА < 1,15                                                                                                                  | 7,12 [1,03; 61,36]   | 0,048* | —                     | —      |
| ИЛ-10,5 пг/мл > 3,95                                                                                                       | 7,12 [1,03; 61,36]   | 0,048* | —                     | —      |
| МиР-499а < 42,41                                                                                                           | 3,1 [0,47; 25,49]    | 0,241  | 12,48 [0,81; 700,34]  | 0,121  |
| МиР-133а < 35,86                                                                                                           | 3,36 [0,45; 68,46]   | 0,295  | 9,23 [0,57; 589,91]   | 0,182  |
| Примечание: в таблицу внесены только ковариаты, показавшие влияние при однофакторном анализе ( $p < 0,3$ ); * $p < 0,05$ . |                      |        |                       |        |

Для многофакторной модели с помощью ROC-анализа определены наилучшие с точки зрения баланса показатели чувствительности – 82,6 % и специфичности – 100 % для порогового значения вероятности укорочения теломер у больных ИБС с пограничными стенозами КА и СД, равного 94,6 % (Рисунок 15).

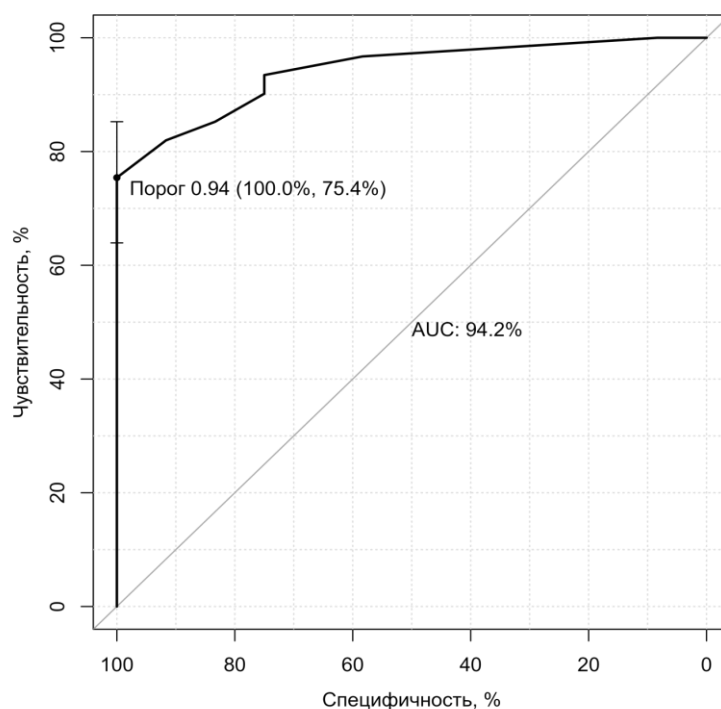


Рисунок 15 – ROC-кривая для многофакторной модели прогнозирования укорочения относительной длины теломер у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий и сахарного диабета (суммарно по всем периодам;  $n = 51$ )

При построении однофакторных моделей логистической регрессии выявлены значимые предикторы укорочения теломер в группе больных с фенотипом стабильной ИБС и МНФО. Однако при построении многофакторной модели логистической регрессии в группе больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА и МНФО значимость многих предикторов снижалась. Было установлено, что СРСС (19,53 [3,06; 398,08],  $p = 0,009$ ), уровень глюкозы крови натощак  $> 5,85$  ммоль/л (6,39 [1,22; 47,95],  $p = 0,042$ ), длительность терапии АГ менее года (5,95 [1,06; 56,77],  $p = 0,069$ ), соотношение АПО В/АПО А  $> 0,54$  (3,03 [0,69; 14,42],  $p = 0,144$ ) и уровень ТГ  $> 1,31$  ммоль/л (3,57 [0,76; 21,4],  $p = 0,124$ ) вошли в модель прогнозирования укорочения ОДТ у больных ИБС с пограничными стенозами КА и МНФО (Таблица 28). Потеря статистической значимости некоторых предикторов, входящими в многофакторную модель позволяет говорить о них, как о неотъемлемой части

наилучшего прогнозирования наличия укороченных теломер у больных с фенотипом стабильной ИБС и МНФО согласно информационному критерию Акаике (AIC).

Таблица 28 – Значения ковариат в моделях прогнозирования укорочения относительной длины теломер у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий и метаболически нездорового фенотипа ожирения

| Ковариаты                                                                                                                  | Однофакторные модели |        | Многофакторная модель |        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------|-----------------------|--------|
|                                                                                                                            | ОШ (95 % ДИ)         | p      | ОШ (95 % ДИ)          | p      |
| Повышение ЛПНП                                                                                                             | 9,83 [2,62; 39,81]   | 0,001* | —                     | —      |
| ФК стенокардии                                                                                                             | 2,72 [1,47; 5,27]    | 0,002* | —                     | —      |
| Типичные приступы стенокардии                                                                                              | 6,56 [1,96; 24,45]   | 0,003* | —                     | —      |
| Возраст старше 46 лет                                                                                                      | 12,6 [2,18; 100,11]  | 0,006* | —                     | —      |
| ИЛ-10 > 1,01 пг/мл                                                                                                         | 6 [1,59; 23,1]       | 0,008* | —                     | —      |
| СРСС                                                                                                                       | 17,18 [3,14; 321,32] | 0,008* | 19,53 [3,06; 398,08]  | 0,009* |
| ИЛ-6 > 3,2 пг/мл                                                                                                           | 5,57 [1,52; 21,53]   | 0,010* | —                     | —      |
| ИЛ-1 > 5,22 пг/мл                                                                                                          | 11,14 [2,04; 208,32] | 0,024* | —                     | —      |
| миР-499a > 38,36                                                                                                           | 4,71 [1,32; 22,33]   | 0,026* | —                     | —      |
| Глюкоза крови натощак<br>> 5,85 ммоль/л                                                                                    | 4,28 [1,2; 20,23]    | 0,037* | 6,39 [1,22; 47,95]    | 0,042* |
| Длительность АГ более 3,5 года                                                                                             | 3,96 [1,01; 14,87]   | 0,041* | —                     | —      |
| Цистотин С < 1,02 мг/л                                                                                                     | 3,89 [0,99; 14,61]   | 0,044* | —                     | —      |
| Длительность терапии АГ менее года                                                                                         | 4,83 [1,19; 32,68]   | 0,050  | 5,95 [1,06; 56,77]    | 0,069  |
| Соотношение АПО В/АПО А > 0,54                                                                                             | 3,23 [0,99; 11,05]   | 0,053  | 3,03 [0,69; 14,42]    | 0,144  |
| ТГ > 1,31 ммоль/л                                                                                                          | 1,95 [0,6; 6,41]     | 0,260  | 3,57 [0,76; 21,4]     | 0,124  |
| Примечание: в таблицу внесены только ковариаты, показавшие влияние при однофакторном анализе ( $p < 0,3$ ); * $p < 0,05$ . |                      |        |                       |        |

Для многофакторной модели с помощью ROC-анализа определены наилучшие с точки зрения баланса показатели чувствительности – 80,0 % и специфичности – 92,9 % для порогового значения вероятности наличия укороченных теломер у больных ИБС с пограничными стенозами КА и МНФО,



равного 77,4 %. Комплексная метрика (AUC = 89,3 %) демонстрирует хорошее качество классификации модели (Рисунок 16).

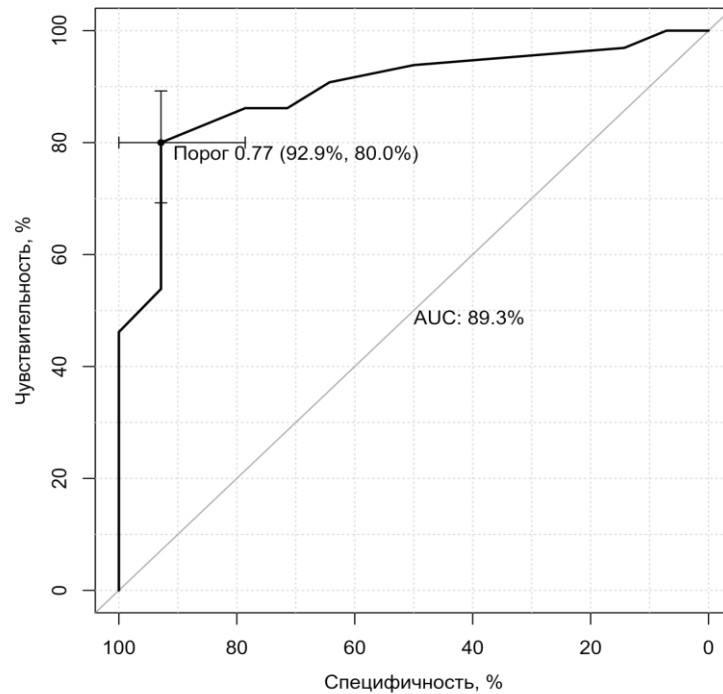


Рисунок 16 – ROC-кривая для многофакторной модели прогнозирования укорочения относительной длины теломер у больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий с метаболически нездорового фенотипа ожирения (суммарно по всем периодам;  $n = 79$ )

Как упоминалось ранее, диагностика СРСС связана в большей степени с определением жесткости сосудистой стенки как основного патогенетического механизма развития синдрома. Однако определение жесткости сосудистой стенки с использованием «золотого стандарта» – СРПВ, несмотря на всю ее прогностическую важность, сегодня рутинно не проводится. Существует ряд более удобных и легко воспроизводимых тестов для определения жесткости сосудистой стенки, например определение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI) с использованием сфингомометра Vasera, FukudaDenshi. На

основании показателей САVI аппарат рассчитывает сосудистый возраст пациента, или, иначе говоря, его биологический возраст. Предложенный нами коэффициент соотношения паспортный/биологический возраст призван облегчить скрининг пациентов с СРСС, а также индивидуализировать диагностический поиск. Значения коэффициента паспортный/биологический возраст менее 1 могут свидетельствовать о наличии СРСС и служить его диагностическим маркером.

Для определения предикторов значений коэффициента паспортный/биологический возраст менее 1 у больных с различными клиническими фенотипами стабильной ИБС с пограничными стенозами КА использован метод логистической регрессии для однофакторных и многофакторной моделей. При построении однофакторных моделей логистической регрессии выявлены отдельные значимые предикторы увеличения шансов значений коэффициента паспортный/биологический возраст менее 1 в группе больных с фенотипом стабильной ИБС без МНФО и СД. Однако, при внесении этих ковариат в многофакторную модель их значимость снижалась. Построение многофакторной модели логистической регрессии продемонстрировало повышение шансов значений коэффициента паспортный/биологический возраст  $< 1$  при СРПВ  $> 7,73$  м/с (338,22 [12,98; 136 132,57];  $p = 0,008$ ), тЭКЖ  $> 3,25$  (59,98 [6,16; 2 172,6],  $p = 0,004$ ), уровне миР-208a  $< 41,03$  (48,33 [4,1; 2 121,92],  $p = 0,011$ ), показателе ЛПИ  $> 1,08$  (33,03 [2,94; 1 360,4],  $p = 0,018$ ), уровне ТГ  $> 1,41$  ммоль/л (13,94 [1,42; 402,58],  $p = 0,051$ ) (Таблица 29).

Таблица 29 – Значения ковариат в моделях прогнозирования коэффициента «паспортный/биологический возраст» менее 1 у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий без метаболически нездорового фенотипа ожирения и сахарного диабета

| Ковариаты                                                                                                           | Однофакторные модели |          | Многофакторная модель      |        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------|----------------------------|--------|
|                                                                                                                     | ОШ (95 % ДИ)         | Р        | ОШ (95 % ДИ)               | Р      |
| СРПВ > 7,73 м/с                                                                                                     | 10,77 [3,54; 37,06]  | < 0,001* | 338,22 [12,98; 136 132,57] | 0,008* |
| тЭКЖ > 3,25 мм                                                                                                      | 10,49 [3,48; 37,08]  | < 0,001* | 59,98 [6,16; 2 172,6]      | 0,004* |
| миР-208а < 41,03                                                                                                    | 5,48 [1,98; 16,45]   | 0,002*   | 48,33 [4,1; 2 121,92]      | 0,011* |
| ЛПИ > 1,08                                                                                                          | 5 [1,8; 15,22]       | 0,003*   | 33,03 [2,94; 1 360,4]      | 0,018* |
| Соотношение<br>АПО В / АПО А < 0,55                                                                                 | 4,25 [1,54; 12,38]   | 0,006*   | —                          | —      |
| Мочевая кислота<br>> 324,25 ммоль/л                                                                                 | 4,53 [1,57; 13,87]   | 0,006*   | —                          | —      |
| ИА > 1,02                                                                                                           | 5,52 [1,61; 25,8]    | 0,013*   | —                          | —      |
| СРБ > 3,6 ммоль/л                                                                                                   | 4 [1,34; 12,66]      | 0,015*   | —                          | —      |
| Возраст манифестации АГ<br>моложе 48,5 года                                                                         | 3,86 [1,34; 12,4]    | 0,016*   | —                          | —      |
| миР-21 < 37,76                                                                                                      | 7,35 [1,61; 52,43]   | 0,018*   | —                          | —      |
| миР-499а < 39,17                                                                                                    | 3,29 [1,23; 9,21]    | 0,020*   | —                          | —      |
| Увеличение тЭЖК                                                                                                     | 6,47 [1,62; 43,59]   | 0,020*   | —                          | —      |
| Укорочение ОДТ                                                                                                      | 3,63 [1,22; 11,56]   | 0,023*   | —                          | —      |
| ИЛ-1 > 4,19 пг/мл                                                                                                   | 3,5 [1,24; 11,07]    | 0,023*   | —                          | —      |
| ОДТ < 0,86                                                                                                          | 3,23 [1,18; 9,17]    | 0,024*   | —                          | —      |
| Возраст моложе 50,5 года                                                                                            | 5,83 [1,45; 39,44]   | 0,028*   | —                          | —      |
| Цистотин С > 0,81 мг/л                                                                                              | 3,48 [1,17; 11,95]   | 0,032*   | —                          | —      |
| Глюкоза крови > 5,28 ммоль/л                                                                                        | 3,11 [1,1; 9,19]     | 0,035*   | —                          | —      |
| ИММЛЖ Ж > 113,37 г/м <sup>2</sup>                                                                                   | 3,6 [1,08; 12,74]    | 0,040*   | —                          | —      |
| ИЛ-10 > 5,42 пг/мл                                                                                                  | 0,32 [0,11; 0,94]    | 0,041*   | —                          | —      |
| ФНО альфа > 1,35 пг/мл                                                                                              | 2,85 [1,06; 8,21]    | 0,044*   | —                          | —      |
| ТГ > 1,41 ммоль/л                                                                                                   | 2,6 [0,96; 7,48]     | 0,065    | 13,94 [1,42; 402,58]       | 0,051  |
| Примечание: в таблицу внесены только ковариаты, показавшие влияние при однофакторном анализе (p < 0,3); * p < 0,05. |                      |          |                            |        |

Для многофакторной модели с помощью ROC-анализа определены наилучшие с точки зрения баланса показатели чувствительности – 100 % и специфичности – 88 % для порогового значения вероятности величины коэффициента паспортный/биологический возраст менее 1 у больных ИБС с пограничными стенозами КА без МНФО и СД, равного 40,9 %. Комплексная метрика ( $AUC = 97,4\%$ ) демонстрирует отличное качество классификации модели (Рисунок 17).

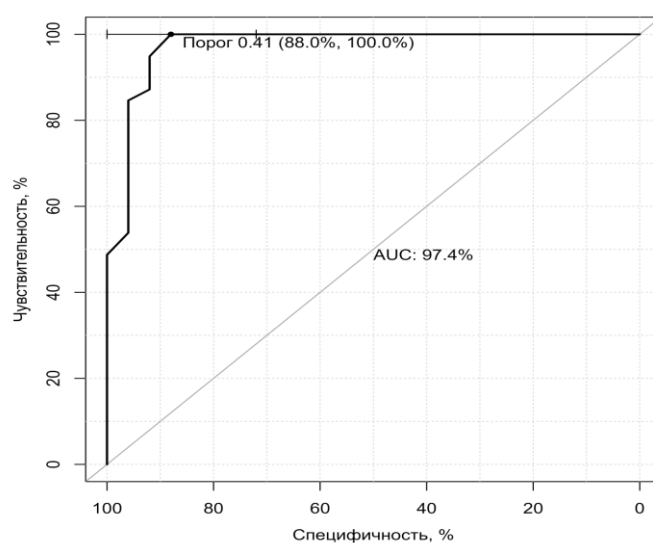


Рисунок 17 – ROC-кривая для многофакторной модели прогнозирования значений коэффициента паспортный/биологический возраст менее 1 у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий без метаболически нездорового фенотипа ожирения и сахарного диабета (суммарно по всем периодам;  $n = 71$ )

При построении однофакторных моделей логистической регрессии в группе больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА и СД выявлены отдельные значимые предикторы значений коэффициента паспортный/биологический возраст менее 1. При построении многофакторной модели логистической регрессии в значимые предикторы, повышающие шанс

значений коэффициента паспортный/биологический возраст  $< 1$  вошли ИВО  $> 0,55$  (20,45 [2,07; 479,13],  $p = 0,018$ ), а в понижающие – баллы по шкале HADS (тревога)  $> 11,5$  (0,02 [0; 0,26],  $p = 0,006$ ) (Таблица 30).

Таблица 30 – Значения ковариат в моделях прогнозирования коэффициента «паспортный/биологический возраст» менее 1 у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий и сахарного диабета

| Ковариаты                                                                                                                  | Однофакторные модели |        | Многофакторная модель |        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------|-----------------------|--------|
|                                                                                                                            | ОШ (95 % ДИ)         | p      | ОШ (95 % ДИ)          | P      |
| Баллы по шкале HADS (тревога) $> 11,5$                                                                                     | 0,04 [0; 0,27]       | 0,002* | 0,02 [0; 0,26]        | 0,006* |
| ЛПВП $> 1,56$ ммоль/л                                                                                                      | 0,07 [0,01; 0,39]    | 0,005* | —                     | —      |
| ИВО $> 0,55$                                                                                                               | 12,33 [2,07; 86,42]  | 0,007* | 20,45 [2,07; 479,13]  | 0,018* |
| Длительность терапии АГ менее 15,5 года                                                                                    | 9,6 [1,68; 63,09]    | 0,012* | —                     | —      |
| Длительность АГ более 15,5 года                                                                                            | 0,06 [0; 0,41]       | 0,014* | —                     | —      |
| ФНО альфа $> 0,21$ пг/мл                                                                                                   | 8,89 [1,63; 69,89]   | 0,017* | —                     | —      |
| Поражение двух КА                                                                                                          | 0,07 [0; 0,46]       | 0,018* | —                     | —      |
| Длительность ИБС менее 2,6 года                                                                                            | 14,5 [2,17; 289,8]   | 0,018* | —                     | —      |
| МиР-499а $< 34,26$                                                                                                         | 0,13 [0,02; 0,72]    | 0,020* | —                     | —      |
| АПО А1 $> 182,75$ мг/дл                                                                                                    | 0,11 [0,01; 0,72]    | 0,020* | —                     | —      |
| АПО В $> 0,36$ мг/дл                                                                                                       | 9,5 [1,38; 70,34]    | 0,020* | —                     | —      |
| ФК стенокардии                                                                                                             | 0,14 [0,02; 0,68]    | 0,028* | —                     | —      |
| ИЛ-1 $> 16,75$ пг/мл                                                                                                       | 0,15 [0,03; 0,84]    | 0,032* | —                     | —      |
| ТГ $> 1,15$ ммоль/л                                                                                                        | 6,48 [1,19; 39,73]   | 0,032* | —                     | —      |
| ЛПВП                                                                                                                       | 0,19 [0,03; 0,91]    | 0,039* | —                     | —      |
| Возраст                                                                                                                    | 0,85 [0,7; 0,97]     | 0,040* | —                     | —      |
| ИЛ-10 $> 11,49$ пг/мл                                                                                                      | 0,17 [0,02; 0,88]    | 0,047* | —                     | —      |
| Баллы по шкале HADS (депрессия) $> 6,5$                                                                                    | 0,11 [0,01; 0,7]     | 0,047* | —                     | —      |
| МиР-499а                                                                                                                   | 1,06 [1; 1,12]       | 0,049* | —                     | —      |
| Примечание: в таблицу внесены только ковариаты, показавшие влияние при однофакторном анализе ( $p < 0,3$ ); * $p < 0,05$ . |                      |        |                       |        |

Для многофакторной модели с помощью ROC-анализа определены

наилучшие с точки зрения баланса показатели чувствительности – 85,4 % и специфичности – 85,7 % для порогового значения вероятности значений коэффициента паспортный/биологический возраст менее 1 у больных ИБС с пограничными стенозами КА и СД, равного 81,3 % (Рисунок 18).

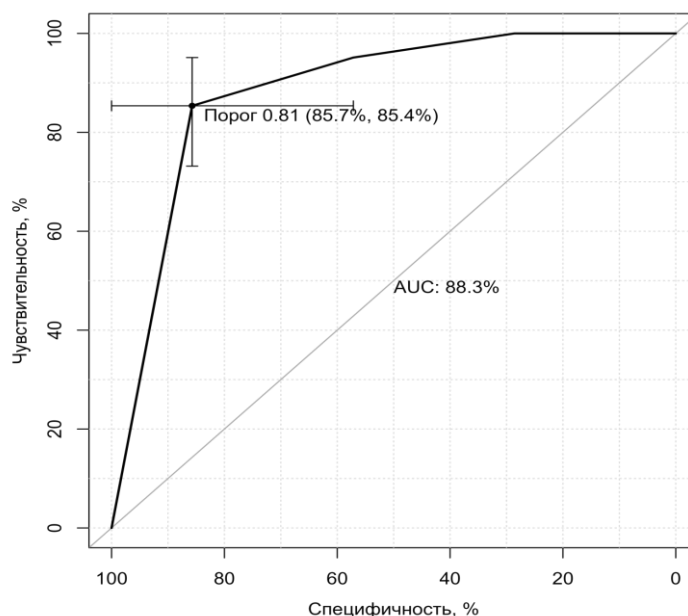


Рисунок 18 – ROC-кривая для многофакторной модели прогнозирования значений коэффициента паспортный/биологический возраст менее 1 у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий и сахарного диабета (суммарно по всем периодам;  $n = 51$ )

При построении однофакторных моделей логистической регрессии выявлены значимые предикторы значений коэффициента паспортный/биологический возраст менее 1 в группе больных с фенотипом стабильной ИБС и МНФО. Однако при построении многофакторной модели логистической регрессии в группе больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА и МНФО значимость многих предикторов снижалась. Выявлено, что  $\text{СРПВ} > 8,45$  (64,28 [9,68; 901,87],  $p < 0,001$ ), показатель ИА (5 517,65 [8,9; 19 225 339,68],  $p = 0,019$ ), уровень  $\text{миР-499a} > 39,63$  (16,91 [2,5; 198,65],  $p = 0,010$ ), показатель лодыжечно-плечевого индекса  $> 1,04$  (4,6 [0,99; 28,43],  $p = 0,068$ ),

длительность терапии АГ менее 2,3 года (4,21 [0,91; 23,1],  $p = 0,074$ ), уровень ИЛ-1  $> 6,87$  пг/мл (10,35 [1,28; 135,88],  $p = 0,045$ ), уровень ФНО альфа  $> 0,88$  (7,36 [1,2; 68,1],  $p = 0,048$ ) составили основные предикторы модели прогнозирования значений коэффициента паспортный/биологический возраст менее 1 (Таблица 31). Показатели ЛПИ  $> 1,04$  и длительность терапии АГ менее 2,3 года вошли в модель согласно информационному критерию Акаике (AIC).

Таблица 31 – Значения ковариат в моделях прогнозирования коэффициента «паспортный/биологический возраст» менее 1 у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий и метаболически нездорового фенотипа ожирения

| Ковариаты                               | Однофакторные модели       |             | Многофакторная модель         |             |
|-----------------------------------------|----------------------------|-------------|-------------------------------|-------------|
|                                         | ОШ (95 % ДИ)               | P           | ОШ (95 % ДИ)                  | P           |
| СРПВ $> 8,45$                           | 9,77 [3,35; 33,53]         | $< 0,001^*$ | 64,28 [9,68; 901,87]          | $< 0,001^*$ |
| ИА                                      | 729,85 [11,78; 100 074,57] | 0,004*      | 5 517,65 [8,9; 19 225 339,68] | 0,019*      |
| тЭКЖ $> 4,25$ мм                        | 5,54 [1,82; 20,94]         | 0,005*      | —                             | —           |
| AI $> 1,02$                             | 3,75 [1,42; 10,62]         | 0,009*      | —                             | —           |
| МиР-499a $> 39,63$                      | 4,9 [1,6; 18,56]           | 0,009*      | 16,91 [2,5; 198,65]           | 0,010*      |
| ММП- 9 $> 369,5$ нг/мл                  | 3,65 [1,38; 10,05]         | 0,010*      | —                             | —           |
| Увеличение тЭКЖ                         | 5,11 [1,52; 23,51]         | 0,016*      | —                             | —           |
| Цистотин С $> 0,84$ мг/л                | 4,16 [1,36; 15,8]          | 0,020*      | —                             | —           |
| ЛПИ $> 1,04$                            | 3,11 [1,2; 8,34]           | 0,021*      | 4,6 [0,99; 28,43]             | 0,068       |
| МСР1 $< 66,25$ пг/мл                    | 6,12 [1,55; 40,89]         | 0,023*      | —                             | —           |
| Возраст манифестации АГ менее 43,5 года | 4,07 [1,31; 15,53]         | 0,023*      | —                             | —           |
| CAVI $> 8,45$                           | 3,23 [1,16; 10,04]         | 0,031*      | —                             | —           |
| ИМТ $> 31,53$                           | 2,95 [1,04; 8,61]          | 0,043*      | —                             | —           |
| Возраст младше 50,5 года                | 8,33 [1,5; 156,64]         | 0,048*      | —                             | —           |
| Длительность терапии АГ менее 2,3 года  | 2,32 [0,91; 6,11]          | 0,082       | 4,21 [0,91; 23,1]             | 0,074       |
| ИЛ-1 $> 6,87$ пг/мл                     | 2,37 [0,81; 8,03]          | 0,135       | 10,35 [1,28; 135,88]          | 0,045*      |

## Продолжение таблицы 31

| Ковариаты                                                                                                                  | Однофакторные модели |       | Многофакторная модель |        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------|-----------------------|--------|
|                                                                                                                            | ОШ (95 % ДИ)         | Р     | ОШ (95 % ДИ)          | Р      |
| ФНО-альфа > 0,88                                                                                                           | 1,96 [0,75; 5,52]    | 0,182 | 7,36 [1,2; 68,1]      | 0,048* |
| Примечание: в таблицу внесены только ковариаты, показавшие влияние при однофакторном анализе ( $p < 0,3$ ); * $p < 0,05$ . |                      |       |                       |        |

Для многофакторной модели с помощью ROC-анализа определены наилучшие с точки зрения баланса показатели чувствительности – 88,0 % и специфичности – 88,9 % для порогового значения вероятности значений коэффициента паспортный/биологический возраст менее 1 у больных ИБС с пограничными стенозами КА и МНФО, равного 59,4 %. Комплексная метрика (AUC = 94,6 %) демонстрирует отличное качество классификации модели (Рисунок 19).

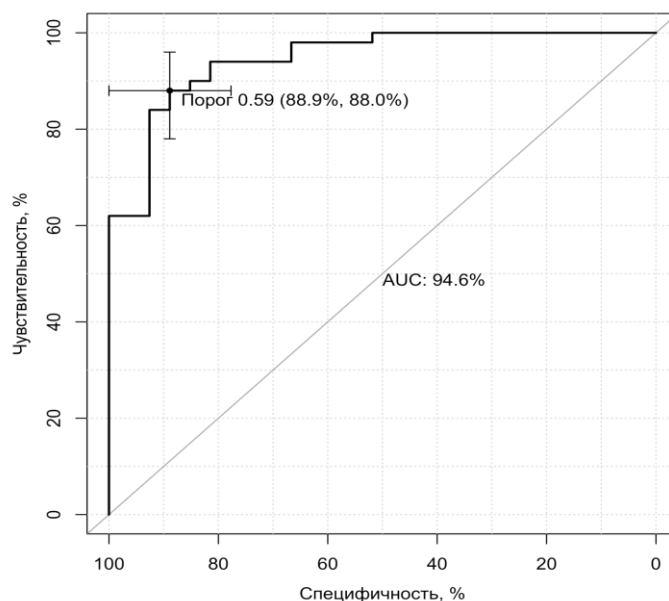


Рисунок 19 – ROC-кривая для многофакторной модели прогнозирования значения коэффициента паспортный/биологический возраст менее 1 у больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий с метаболически нездорового фенотипа ожирения (суммарно по всем периодам;

n = 79)



Таким образом, основные критерии СРСС, отражающие повышение жесткости сосудистой стенки, и частота самого СРСС были выше у больных с фенотипом стабильной ИБС и СД. Предикторы наличия укорочения ОДТ и значений коэффициента паспортный/биологический возраст менее 1, как критерии диагностики СРСС различались в зависимости от характера клинических фенотипов стабильной ИБС с пограничными стенозами КА.

## ГЛАВА 7 ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ АЛГОРИТМ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СИНДРОМА РАННЕГО СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ПОГРАНИЧНЫМИ СТЕНОЗАМИ КРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ С РАЗЛИЧНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ФЕНОТИПАМИ

Возможность прогнозирования СРСС в целом и у больных стабильной ИБС в частности сегодня активно изучается. Основной целью такого поиска является необходимость выявления потенциальных терапевтических мишеней для «ухода» от гемодинамического старения. В исследовании С. В. Недогоды с соавт. (2021) изучалась проблема диагностики СРСС у пациентов с метаболическим синдромом. На основании всестороннего анализа предикторов развития СРСС у данной группы больных была предложена модель расчета сосудистого возраста по следующей формуле:

$$\begin{aligned} \text{Сосудистый возраст больных с метаболическим синдромом} = \text{ПВ} - \\ 2,39\,467\,032\,488\,911 + 0,0\,234\,532\,551\,892\,975 \times \text{МК} + 1,28\,150\,512\,608\,881 \times \text{НО} \\ \text{MAir} + 3,1\,558\,193\,667\,076 \times \text{СД1} + 5,18\,963\,505\,842\,041 \times \text{ИР1}, \end{aligned}$$

где ПВ – паспортный возраст, лет;

МК – уровень мочевого кислоты, ммоль/л;

НОМАir – индекс НОМА-IR;

СД1 – наличие СД 2 типа;

ИР1 – наличие клинических маркеров инсулинорезистентности [99].

Предложенный диагностический алгоритм в первую очередь призван облегчить диагностику СРСС у пациентов с метаболическим синдромом, поскольку не требует оценки СРПВ, а включает в себя доступные диагностические показатели.

Одной из задач нашего исследования была разработка персонализированных алгоритмов диагностики СРСС в зависимости от

клинического фенотипа стабильной ИБС с пограничными стенозами КА и сравнения предикторов развития данного синдрома. С этой целью был проведен однофакторный линейный регрессионный анализ, на основании которого была построена многофакторная оптимальная регрессионная модель с исключением зависимых предикторов, выявившая сбалансированную группу независимых статистически значимых предикторов СРСС у больных с фенотипом стабильной ИБС без МНФО и СД с пограничными стенозами КА. Установлено, что значения коэффициента паспортный/биологический возраст  $< 1$  (74,14 [10,92; 1549,56]),  $p < 0,001$  и ОДТ  $< 0,86$  (32,68 [6,21; 274,34]),  $p < 0,001$  повышали шансы наличия СРСС у больных с фенотипом стабильной ИБС без МНФО и СД (Таблица 32).

Таблица 32 – Значения ковариат в моделях прогнозирования наличия синдрома раннего сосудистого старения у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий без метаболически нездорового фенотипа ожирения и сахарного диабета

| Ковариаты                                          | Однофакторные модели |             | Многофакторная модель   |             |
|----------------------------------------------------|----------------------|-------------|-------------------------|-------------|
|                                                    | ОШ (95 % ДИ)         | p           | ОШ (95 % ДИ)            | P           |
| Коэффициент паспортный/биологический возраст $< 1$ | 29,81 [7,45; 203,04] | $< 0,001^*$ | 74,14 [10,92; 1 549,56] | $< 0,001^*$ |
| ОДТ $< 0,86$                                       | 23,77 [5,99; 160,86] | $< 0,001^*$ | 32,68 [6,21; 274,34]    | $< 0,001^*$ |
| Возраст манифестации АГ моложе 48,5 года           | 7,64 [2,64; 24,46]   | $< 0,001^*$ | —                       | —           |
| ТЭКЖ $> 4,5$ мм                                    | 8 [2,5; 31,41]       | $0,001^*$   | —                       | —           |
| Возраст манифестации ИБС моложе 48,5 года          | 9,72 [2,78; 46,06]   | $0,001^*$   | —                       | —           |
| Возраст моложе 50,5 года                           | 7,58 [2,14; 36,06]   | $0,004^*$   | —                       | —           |
| ИЛ $> 4,45$ пг/мл                                  | 4,71 [1,67; 14,43]   | $0,004^*$   | —                       | —           |
| СРПВ $> 8,15$ м/ч                                  | 4,59 [1,66; 13,88]   | $0,005^*$   | —                       | —           |
| ЛПИ $< 0,98$                                       | 9 [2,16; 61,79]      | $0,007^*$   | —                       | —           |
| ИММЛЖ М $> 103,95$ г/м <sup>2</sup>                | 9 [2,1; 63,04]       | $0,008^*$   | —                       | —           |

## Продолжение таблицы 32

| Ковариаты                                                                                                                  | Однофакторные модели |        | Многофакторная модель |   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------|-----------------------|---|
|                                                                                                                            | ОШ (95 % ДИ)         | p      | ОШ (95 % ДИ)          | P |
| Баллы по шкале HADS (депрессия) > 5,5                                                                                      | 4,29 [1,39; 15,07]   | 0,015* | —                     | — |
| ИА > 1,12                                                                                                                  | 4,67 [1,4; 18,71]    | 0,017* | —                     | — |
| Повышение ИЛ-1                                                                                                             | 3,47 [1,19; 11,17]   | 0,027* | —                     | — |
| МиР-208a > 41,03                                                                                                           | 0,33 [0,12; 0,87]    | 0,028* | —                     | — |
| ИММЛЖ Ж > 101,6                                                                                                            | 15 [1,61; 359,68]    | 0,035* | —                     | — |
| МиР-499a > 43,19                                                                                                           | 5,76 [1,31; 40,36]   | 0,035* | —                     | — |
| ММП-9 > 535,5 нг/мл                                                                                                        | 2,75 [1,06; 7,44]    | 0,041* | —                     | — |
| Цистотин С > 0,78 мг/л                                                                                                     | 2,8 [1,05; 7,83]     | 0,044* | —                     | — |
| Офисное САД > 131,5 мм рт. ст.                                                                                             | 2,81 [1,04; 8,12]    | 0,047* | —                     | — |
| САVI > 9,7                                                                                                                 | 5,25 [1,15; 37,3]    | 0,049* | —                     | — |
| Примечание: в таблицу внесены только ковариаты, показавшие влияние при однофакторном анализе ( $p < 0,3$ ); * $p < 0,05$ . |                      |        |                       |   |

Для многофакторной модели с помощью ROC-анализа определены наилучшие с точки зрения баланса показатели чувствительности – 90,3 % и специфичности – 89,2 % для порогового значения вероятности наличия СРСС у больных ИБС с пограничными стенозами КА без МНФО и СД, равного 52,7 %. Комплексная метрика (AUC = 92,1 %) демонстрирует отличное качество классификации модели (Рисунок 20).

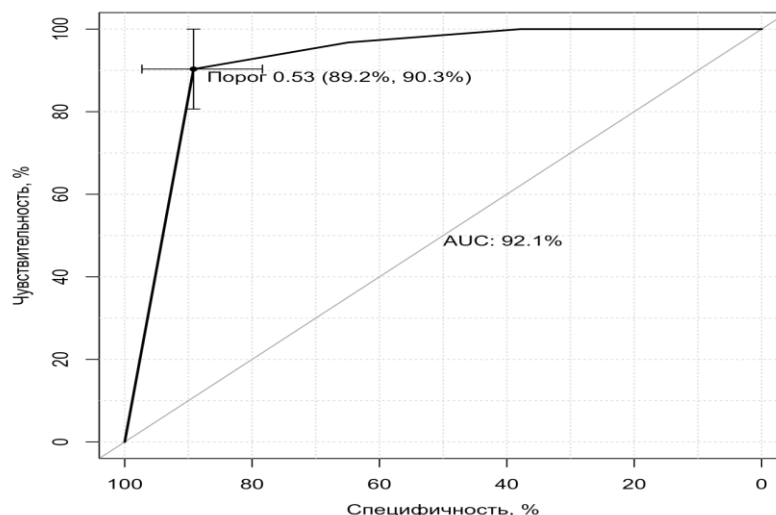


Рисунок 20 – ROC-кривая для многофакторной модели прогнозирования наличия синдрома раннего сосудистого старения у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий без метаболически нездорового фенотипа ожирения и сахарного диабета (суммарно по всем периодам;  $n = 71$ )

Полученный уровень значимости теста Hosmer–Lemeshow ( $p = 0,978$ ), свидетельствует о согласованности прогностических частот откалиброванной модели с фактическими частотами отдаленной летальности. Комплексная метрика ( $AUC = 92,1\%$ ).

На основании данных оптимальной многофакторной регрессии выведена формула оптимальной модели предикторов СРСС у больных с фенотипом стабильной ИБС без МНФО и СД с пограничными стенозами КА, которая представляется в следующем виде:

$$P(\text{СРСС}) = \exp(z) / (1 + \exp(z)) \times 100\%,$$

$$z = -5,835\,148 + 4,305\,935 \times K + 3,486\,832 \times I,$$

где  $P(\text{СРСС})$  – вероятность СРСС;

$K$  – коэффициент, принимающий значение 1 при значениях коэффициента

паспортный/биологический возраст  $< 1$  и  $0$  – при значениях коэффициента паспортный/биологический возраст  $> 1$ ;

$I$  – коэффициент, принимающий значение  $1$  при ОДТ  $< 0,86$  и  $0$  – при ОДТ  $> 0,86$ ;  
 $\exp(z)$  – функция экспоненты в степени  $z$ .

Для прогнозирования СРСС у больных стабильной ИБС и СД с пограничными стенозами КА был проведен однофакторный линейный регрессионный анализ, на основании которого была построена многофакторная оптимальная регрессионная модель с исключением зависимых предикторов, выявившая сбалансированную группу независимых статистически значимых предикторов СРСС у больных с фенотипом стабильной ИБС и СД с пограничными стенозами КА. Толщина ЭЖТ  $> 3,75$  мм ( $8,01$  [ $1,67$ ;  $48,98$ ]),  $p = 0,013$ , уровень МСР1  $> 44,42$  пг/мл ( $15,18$  [ $2,2$ ;  $174,15$ ]),  $p = 0,012$ , и экспрессия миР-133а  $< 35,86$  ( $6,63$  [ $1,33$ ;  $53,92$ ]),  $p = 0,038$ , составили перечень значимых предикторов наличия СРСС (Таблица 33).

Таблица 33 – Значения ковариат в моделях прогнозирования наличия синдрома раннего сосудистого старения у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий и сахарного диабета

| Ковариаты                                                                                                                  | Однофакторные модели |        | Многофакторная модель |        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------|-----------------------|--------|
|                                                                                                                            | ОШ (95 % ДИ)         | p      | ОШ (95 % ДИ)          | P      |
| Стадия ХБП                                                                                                                 | 0,17 [0,04; 0,55]    | 0,006* | —                     | —      |
| тЭКЖ $> 3,75$ мм                                                                                                           | 6 [1,59; 25,16]      | 0,010* | 8,01 [1,67; 48,98]    | 0,013* |
| САД офисное $> 115,5$ мм рт. ст                                                                                            | 15,45 [2,19; 313,65] | 0,017* | —                     | —      |
| МСР1 $> 44,42$ пг/мл                                                                                                       | 6,4 [1,43; 35,03]    | 0,019* | 15,18 [2,2; 174,15]   | 0,012* |
| Возраст манифестации АГ моложе 44 лет                                                                                      | 6,88 [1,59; 48,34]   | 0,020* | —                     | —      |
| Возраст моложе 60,5 года                                                                                                   | 4,17 [1,23; 15,37]   | 0,025* | —                     | —      |
| Укорочение теломер                                                                                                         | 11,33 [1,5; 233,84]  | 0,038* | —                     | —      |
| миР-133а $< 35,86$                                                                                                         | 3,18 [0,91; 13,16]   | 0,084  | 6,63 [1,33; 53,92]    | 0,038* |
| Примечание: в таблицу внесены только ковариаты, показавшие влияние при однофакторном анализе ( $p < 0,3$ ); * $p < 0,05$ . |                      |        |                       |        |

Для многофакторной модели с помощью ROC-анализа определены наилучшие с точки зрения баланса показатели чувствительности – 97,1 % и специфичности – 62,5 % для порогового значения вероятности наличия СРСС у больных ИБС с пограничными стенозами КА и СД, равного 45,3 %. Комплексная метрика (AUC = 80 %) демонстрирует хорошее качество классификации модели (Рисунок 21).

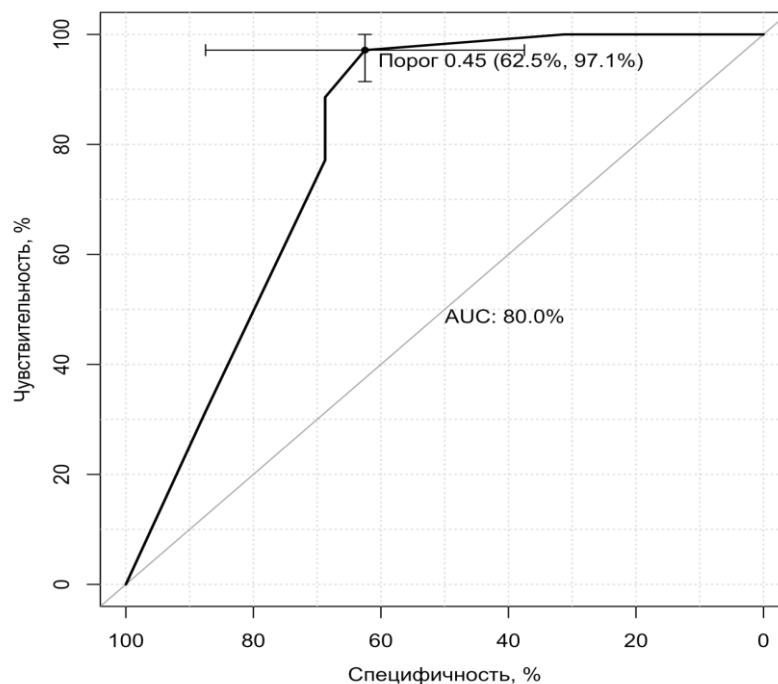


Рисунок 21 – ROC-кривая для многофакторной модели прогнозирования наличия синдрома раннего сосудистого старения у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий и сахарного диабета (суммарно по всем периодам;  $n = 51$ )

Полученный уровень значимости теста Hosmer – Lemeshow ( $p = 0,272$ ) свидетельствует о согласованности прогностических частот откалиброванной модели с фактическими частотами отдаленной летальности. Комплексная метрика (AUC = 80,0 %).

На основании данных оптимальной многофакторной регрессии выведена формула оптимальной модели предикторов СРСС у больных с фенотипом стабильной

ИБС и СД с пограничными стенозами КА, которая представляется в следующем виде:

$$P(\text{СРСС}) = \exp(z) / (1 + \exp(z)) \times 100 \%,$$

$$z = -3,554\,241 + 2,080\,497 \times F + 2,719\,731 \times C + 1,891\,919 \times M,$$

где  $P(\text{СРСС})$  – вероятность СРСС;

$\exp(z)$  – функция экспоненты в степени  $z$ ;

$F$  – тЭКЖ  $> 3,75$  мм, принимающий значение 1 при тЭКЖ  $> 3,75$  мм и 0 – при тЭКЖ  $< 3,75$  мм;

$C$  – МСР1  $> 44,42$  пг/мл, принимающий значение 1 при МСР1  $> 44,42$  пг/мл и 0 – при  $< 44,42$  пг/мл;

$M$  – миР  $< 35,86$ , принимающий значение 1 при миР  $< 35,86$  и 0 – при  $> 35,86$ .

Для прогнозирования СРСС у больных стабильной ИБС и МНФО с пограничными стенозами КА был проведен однофакторный линейный регрессионный анализ, на основании которого была построена многофакторная оптимальная регрессионная модель с исключением зависимых предикторов, выявившая сбалансированную группу независимых статистически значимых предикторов СРСС у больных с фенотипом стабильной ИБС и МНФО с пограничными стенозами КА (Таблица 34). Значимыми предикторами повышения шансов наличия СРСС стали значения коэффициента паспортный/биологический возраст  $< 1(47,29 [9,81; 397,77])$ ,  $< 0,001$ , баллы по шкале MMSE  $> 27,5 (5,79 [1,29; 32,67])$ ,  $p = 0,031$ , миР-21  $> 34,05 (4,29 [1,01; 21,25])$ ,  $p = 0,056$ , ИМТ  $> 33,14 (4,76 [1,17; 23,9])$ ,  $p = 0,039$ , АПО А1  $(1,01 [1; 1,03])$ ,  $p = 0,168$ , миР-133а  $> 35,73 (0,26 [0,05; 1,11])$ ,  $p = 0,085$ ) (Таблица 34). Статистические незначимые предикторы прогнозирования СРСС у больных ИБС с пограничными стенозами КА и МНФО вошли в модель согласно информационному критерию Акаике (AIC).



Таблица 34 – Значения ковариат в моделях прогнозирования наличия синдрома раннего сосудистого старения у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий и метаболически нездорового фенотипа ожирения

| Ковариаты                                                                                                           | Однофакторные модели |          | Многофакторная модель |          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------|-----------------------|----------|
|                                                                                                                     | ОШ (95 % ДИ)         | p        | ОШ (95 % ДИ)          | P        |
| Коэффициент паспортный/биологический возраст < 1                                                                    | 33,43 [8,5; 225,52]  | < 0,001* | 47,29 [9,81; 397,77]  | < 0,001* |
| СРПВ более 8,52 м/с                                                                                                 | 5,96 [2,31; 16,5]    | < 0,001* | —                     | —        |
| ОДТ < 0,91 у. е.                                                                                                    | 11,52 [2,94; 77,04]  | 0,002*   | —                     | —        |
| ММП- 9 > 369,5 нг/мл                                                                                                | 4,65 [1,73; 13,7]    | 0,003*   | —                     | —        |
| тЭКЖ > 4,75 мм                                                                                                      | 4,37 [1,61; 12,98]   | 0,005*   | —                     | —        |
| Цистотин С > 0,88 мг/л                                                                                              | 4,59 [1,63; 14,45]   | 0,006*   | —                     | —        |
| Возраст манифестации АГ моложе 46,5 года                                                                            | 3,68 [1,42; 10,08]   | 0,009*   | —                     | —        |
| САVI > 8,67                                                                                                         | 4,12 [1,46; 13]      | 0,010*   | —                     | —        |
| Мочевая кислота > 397,5 ммоль/л                                                                                     | 3,69 [1,37; 10,55]   | 0,012*   | —                     | —        |
| Толщина КИМ > 1,35 мм                                                                                               | 8,31 [1,78; 60,52]   | 0,014*   | —                     | —        |
| Калий крови > 4,35 ммоль/л                                                                                          | 4,4 [1,27; 17,08]    | 0,023*   | —                     | —        |
| ФВ < 59 %                                                                                                           | 3,69 [1,18; 13,15]   | 0,031*   | —                     | —        |
| ОХС > 4,24 ммоль/л                                                                                                  | 2,93 [1,11; 8,28]    | 0,034*   | —                     | —        |
| Офисные цифры САД > 167 ммоль/л                                                                                     | 9,03 [1,5; 173,51]   | 0,045*   | —                     | —        |
| Возраст манифестации ИБС моложе 49,5 года                                                                           | 3,03 [1,05; 9,66]    | 0,047*   | —                     | —        |
| Баллы MMSE > 27,5                                                                                                   | 2,69 [1; 7,68]       | 0,055    | 5,79 [1,29; 32,67]    | 0,031*   |
| МиР-21 > 34,05                                                                                                      | 2,3 [0,83; 6,84]     | 0,119    | 4,29 [1,01; 21,25]    | 0,056    |
| ИМТ > 33,14                                                                                                         | 1,96 [0,81; 4,88]    | 0,141    | 4,76 [1,17; 23,9]     | 0,039*   |
| АПО А1                                                                                                              | 1,01 [1; 1,02]       | 0,148    | 1,01 [1; 1,03]        | 0,168    |
| миР-133а > 35,73                                                                                                    | 0,57 [0,22; 1,44]    | 0,235    | 0,26 [0,05; 1,11]     | 0,085    |
| Примечание: в таблицу внесены только ковариаты, показавшие влияние при однофакторном анализе (p < 0,3); * p < 0,05. |                      |          |                       |          |

Для многофакторной модели с помощью ROC-анализа определены наилучшие с точки зрения баланса показатели чувствительности – 94,7 % и

специфичности – 75,0 % для порогового значения вероятности наличия СРСС у больных ИБС с пограничными стенозами КА и СД, равного 41,1 %. Комплексная метрика (AUC = 89,9 %) демонстрирует хорошее качество классификации модели (Рисунок 22).

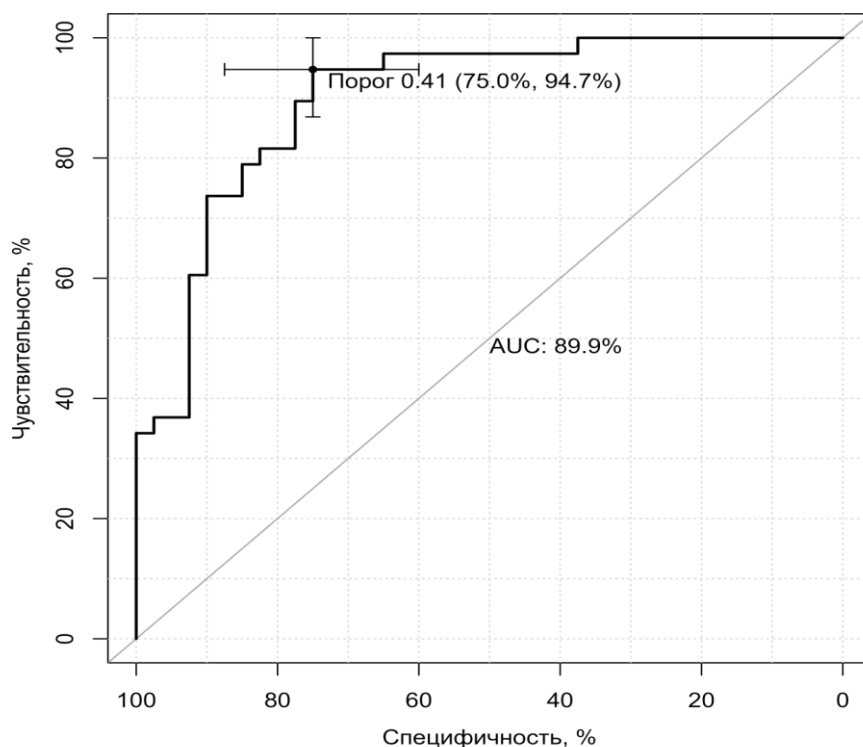


Рисунок 22 – ROC-кривая для многофакторной модели прогнозирования наличия синдрома раннего сосудистого старения у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий и метаболически нездорового фенотипа ожирения (суммарно по всем периодам;  $n = 79$ )

Полученный уровень значимости теста Hosmer – Lemeshow ( $p = 0,732$ ), свидетельствует о согласованности прогностических частот откалиброванной модели с фактическими частотами отдаленной летальности. Комплексная метрика (AUC = 89,9 %).

На основании данных оптимальной многофакторной регрессии выведена формула оптимальной модели предикторов СРСС у больных с фенотипом стабильной ИБС и МНФО с пограничными стенозами КА, которая представляется

в следующем виде:

$$P(\text{CPCC}) = \exp(z) / (1 + \exp(z)) \times 100 \%,$$

$$z = -5,92\,951\,802 + 3,85\,627\,715 \times k + 1,75\,549\,759 \times B + 1,45\,556\,764 \times M1 +$$

$$1,55\,923\,505 \times I + 0,01\,285\,262 \times A - 1,32\,855\,104 \times M2$$

где  $P(\text{CPCC})$  – вероятность CPCC;

$\exp(z)$  – функция экспоненты в степени  $z$ ;

$k$  – коэффициент соотношения паспортный/биологический возраста менее 1 принимающий значение 1 при значениях коэффициента паспортный/биологический возраст  $< 1$  и 0 – при значениях коэффициента паспортный/биологический возраст  $> 1$ ;

$B$  – баллы по шкале MMSE  $> 27,5$ , принимающий значение 1 при баллах по шкале MMSE  $> 27,5$  и 0 – при баллах по шкале MMSE  $\leq 27,5$ ;

$M1$  – миР-21  $> 34,05$ , принимающий значение 1 при миР-21  $> 34,05$  и 0 – при миР-21  $< 34,05$ ;

$I$  – ИМТ  $> 33,14$ , принимающий значение 1 при ИМТ  $> 33,14$  и 0 – при ИМТ  $< 33,14$ ;

$A$  – уровень АПО А1, мг/дл;

$M2$  – миР-133а  $> 35,73$ , принимающий значение 1 при миР-133а  $> 35,73$  и 0 – при миР-133а  $< 35,73$ .

В качестве клинического примера больного ИБС с пограничными стенозами КА и CPCC можно привести историю болезни одного из участников исследования.

Клинический пример 2.

Больной А., 46 лет, консультирован в поликлиническом отделении ГБУЗ НСО НОККД 10.11.2022 г., через год после перенесенного ИМ. Активно жалоб не предъявляет. Гипертонический анамнез с 30 лет. Максимальные цифры АД 180 / 100 мм рт. ст. Адаптирован к АД 130 / 80 мм рт. ст. Антигипертензивную терапию принимает регулярно (телмисартан 80 мг, амлодипин 10 мг). Перенес

Q-позитивный ИМ передней стенки в 45 лет, тогда же впервые диагностирован СД 2 типа. После перенесенного ИМ к терапии добавлены БАБ, дезагреганты, статины и метформин. Анамнез: не курит, наследственность отягощена по ССЗ: у мамы – СД 2 типа, АГ, ожирение, у брата – АГ, ожирение. Документированный COVID 19 отрицает, вакцинирован. По результатам КАГ при поступлении по поводу ИМ (01.10.2021) поражение ствола ЛКА 30 %, ПНА 50 %, ПКА 60 %. Показаний к реваскуляризации не выявлено. Объективно. Кожные покровы обычной окраски и влажности. Отеков нет. Питание повышено. ИМТ = 37 кг/м<sup>2</sup>. При аускультации сердца тоны ясные, ритмичные. ЧСС 75 в минуту, АД справа 140 / 95 мм рт. ст, АД слева 140 / 90 мм рт. ст. При аускультации легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 16 в мин. При пальпации живот мягкий, безболезненный, увеличен в объеме за счет подкожно-жировой клетчатки. Физиологические отправления в норме. По результатам БАК: ОХС 5,1 ммоль/л, ЛПНП 3,2 ммоль/л, ЛПВП 0,81 ммоль/л, ТГ 1,92 ммоль/л, глюкоза крови натощак 6,9 ммоль/л, гликированный гемоглобин 6,5 %. По ЭКГ: ритм синусовый с ЧСС 75 в мин. ЭОС влево. Крупноочаговые изменения передней стенки. По результатам ЭХОКГ: ФВ 52 %, ГЛЖ, диастолическая дисфункция ЛЖ 1 типа, участки гипо- и акинеза по передней стенке, тЭЖТ 6,0 мм. По результатам УЗДГ БЦА: стеноз ОСА слева 30 %, ОСА справа 25 %.

Диагноз: ИБС. ПИКС (Q позитивный ИМ передней стенки от 01.10.2021 г.). Гипертоническая болезнь III стадии, контролируемая АГ, риск 4. ХСН с сохраненной ФВ 1, ФК 1. Мультифокальный атеросклероз. Атеросклероз БЦА, гемодинамически незначимый. Ожирение 2 ст. СД 2 типа, целевые цифры HbA1c менее 7,0 %.

Скорректирована терапия через год после перенесенного ИМ. Рекомендовано продолжить прием АСК, тикогрилор 60 мг 2 раза в день в течение 36 месяцев, скорректирована доза статина, добавлен эзитимиб для достижения ЦУ ЛПНП менее 1,4 ммоль/л, рекомендовано продолжить прием сартанов, БАБ. К метформину добавлен дапаглифлазин 10 мг 1 таблетка в сутки. С учетом раннего развития ССЗ у пациента заподозрен СРСС, который был подтвержден с

использованием предложенного нами ранее диагностического алгоритма (больших и малых критериев диагностики СРСС).

На примере данного клинического случая проведена проверка персонифицированного диагностического алгоритма СРСС у больных стабильной ИБС и СД с пограничными стенозами КА с использованием предложенной нами формулы:

$$P(\text{СРСС}) = \exp(z) / (1 + \exp(z)) \times 100 \%,$$

$$z = -3,554\,241 + 2,080\,497 \times F + 2,719\,731 \times C + 1,891\,919 \times M,$$

где  $P(\text{СРСС})$  – вероятность СРСС;

$\exp(z)$  – функция экспоненты в степени  $z$ ;

$F$  (тЭКЖ более 3,75 мм) – фактическая 6,0 мм = 1;

$C$  (МСР1 более 44,42 пг/мл) – фактическая – 51,4 пг/мл = 1;

$M$  (миР менее 35,86) – фактическая 34,52 = 1.

$$z = -3,554\,241 + 2,080\,497 \times 1 + 2,719\,731 \times 1 + 1,891\,919 \times 1 = 3,138$$

$$P(\text{СРСС}) = \exp(z) / (1 + \exp(z)) = 23,058 / (1 + 23,058) \times 100 \% = 0,96 \times 100 \% = 96 \%$$

С учетом определенного баланса чувствительности – 97,1 % и специфичности – 62,5 % для порогового значения вероятности наличия СРСС у больных ИБС с пограничными стенозами КА и СД, равного 45,3 %, полученные в данном клиническом случае 96 % превышают пороговое значения 45,3 % и указывают на наличие СРСС.

Таким образом, с использованием многофакторного регрессионного анализа предложены персонифицированные алгоритмы прогнозирования СРСС у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА с наиболее часто встречаемыми клиническими фенотипами: ИБС без МНФО и СД; ИБС и СД и ИБС и МНФО. Безусловно, алгоритм прогнозирования СРСС с учетом сложности определения основного его патогенетического маркера – СРПВ, должен включать в себя

доступные и легко воспроизводимые диагностические маркеры. Определение ОДТ, уровня цитокинов, miP и показателей жесткости сосудистой стенки не входит в повседневный диагностический алгоритм. Однако, наличие этих предикторов в персонифицированных моделях СРСС отражают патогенетическую основу развития синдрома при конкретных клинических фенотипах, а сами по себе они могут явиться возможными терапевтическими мишенями в коррекции СРСС.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Пограничные стенозы КА определяются практически у половины (35–45 %) больных ИБС, большинство из которых являют собой предмет выбора перед врачом по определению предпочтительной тактики ведения [44]. При этом отсутствие гемодинамически значимого поражения КА не защищает пациентов от развития ИМ [44]. По данным Американского руководства ACC/AHA/SCAI 2021 г. по реваскуляризации КА, для определения значимого стеноза и разработки стратегии реваскуляризации используется визуальная оценка тяжести стеноза  $\geq 50$  % для ствола левой КА и  $\geq 70$  % для остальных КА [299]. Несмотря на то что протяженность поражения может влиять на его физиологическую тяжесть, не существует стандартных предельных значений данного параметра, используемых для классификации тяжести стеноза [391].

Определение тяжести поражения КА по КАГ является весьма субъективным фактором и поэтому при выявлении пограничных сужений КА определить гемодинамическую значимость стенозов позволяют методы верификации ишемии миокарда. Отсутствие данных об ишемии миокарда перед реваскуляризацией у больных ИБС с пограничным поражением КА может негативно сказаться на отдаленных результатах лечения [59]. Золотым стандартом оценки гемодинамической значимости стеноза КА является определение фракционного резерва кровотока (ФРК), значение которого  $> 0,8$  позволяет говорить об отсутствии показаний к реваскуляризации и определиться с дальнейшей неинвазивной тактикой [299]. Тем не менее, определение ФРК является дорогостоящей процедурой с риском перипроцедурных осложнений, в частности в связи с введением аденозина. Поэтому ее использование ограничено как в России, так и за рубежом [175, 181, 281]. Наличие кардиометаболических нарушений, таких как ожирение и сахарный диабет 2 типа, усугубляют течение ИБС и могут утяжелять его клинику за счет активации других механизмов ишемии миокарда, не связанных только с атеросклерозом.

Несмотря на достаточно высокую частоту встречаемости пограничных

стенозов КА при ИБС, информации об этой категории пациентов в литературе представлено недостаточно, что и послужило поводом для проведения данного исследования.

В связи с вышесказанным мы предприняли попытку максимально углубленно изучить клинические особенности данного состояния с акцентом на наиболее патогномоничные фенотипы, оценкой коронарного кровотока и системной гемодинамики, метаболического статуса, некоторых генетических аспектов, сосудистой жесткости, когнитивных функций и мультифокальности атеросклеротического поражения.

Представленные результаты базируются на анализе двухэтапного описательного сравнительного клинического исследования больных трех параллельных групп, находившихся на лечении в ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер». Первый этап исследования – ретроспективный – включал в себя анализ медицинской документации 258 пациентов со стабильной ИБС, госпитализированных с 2014 по 2021 год. На основании данных этого этапа была определена частота встречаемости пограничных стенозов КА у больных стабильной ИБС, составившая 18,7 %, и были выделены наиболее часто встречаемые клинические фенотипы больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА. Второй этап – активного наблюдения проводился с 2019 по 2023 год и включал в себя помимо оценки общеклинических параметров изучение показателей системного воспаления, метаболического статуса, генетических маркеров системного атеросклероза (микро-РНК, относительная длина теломер), определение частоты МФА, оценку когнитивной функции, показателей сосудистой жесткости и частоты СРСС у 201 больного стабильной ИБС с пограничными стенозами КА. На основании полученных данных был разработан алгоритм прогнозирования синдрома раннего сосудистого старения у больных с различными фенотипами стабильной ИБС с пограничными стенозами КА.

Целью исследования было определение наиболее характерных клинических фенотипов стабильной ишемической болезни сердца у пациентов с пограничными



стенозами коронарных артерий и оценка их клинических, метаболических, генетических и ангиографических характеристик, а также обоснование значимости своевременной диагностики синдрома раннего сосудистого старения у данной категории пациентов.

Для достижения цели было проанализировано и сопоставлено клиническое течение стабильной ИБС у больных с пограничными стенозами КА и различными клиническими фенотипами, оценен уровень маркеров системного воспаления и стабильности АСБ, выявлены сдвиги метаболических показателей, их корреляционные взаимосвязи, а также оценены значения тЭКЖ как маркера висцерального ожирения, изучены экспрессия микро-РНК, относящаяся к генетическим маркерам системного атеросклероза, характер поражения коронарного русла по данным КАГ и выявлена частота МФА. Проведена оценка когнитивной функции, включая состояния тревоги и депрессии с помощью унифицированных опросников. Также были определены показатели сосудистой жесткости и выявлена частота синдрома раннего сосудистого старения с учетом относительной длины теломер и соотношения биологического и паспортного возраста, и разработан персонифицированный алгоритм прогнозирования СРСС как одного из определяющих факторов развития коронарного атеросклероза и ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий при различных клинических фенотипах.

Для оценки общеклинических показателей проанализированы данные 459 пациентов на ретроспективном этапе и этапе активного наблюдения. Исходя из преобладающей клинико-anamnestической картины были выделены три наиболее часто встречаемых фенотипа больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА: фенотип стабильной ИБС без МНФО и СД ( $n = 186 - 40,5 \%$ ), фенотип стабильной ИБС с СД ( $n = 106 - 23,1 \%$ ) и фенотип стабильной ИБС с МНФО ( $n = 167 - 36,4 \%$ ). Фенотип стабильной ИБС с пограничными стенозами КА с СД встречался реже по сравнению с фенотипом стабильной ИБС без МНФО и СД ( $p < 0,001$ ) и с фенотипом стабильной ИБС и МНФО ( $p < 0,001$ ). Хорошо известно, что СД индуцирует развитие атеросклероза и ускоряет его

прогрессирование. Более редкую частоту фенотипа ИБС с пограничными стенозами КА и СД, вероятно, можно объяснить агрессивным течением атеросклеротического процесса с быстрым развитием гемодинамически значимого поражения КА. Известно, что пациенты с СД 2 типа имеют более массивное атеросклеротическое поражение, больший объем атеромы и меньший диаметр просвета КА. К механизмам, обуславливающим более выраженное атеросклеротическое поражение при СД, относятся гипергликемия, резистентность к инсулину и/или гиперинсулинемия, дислипидемия, воспаление, активные формы кислорода, эндотелиальная дисфункция, гиперкоагуляция и кальцификация сосудов [150, 176, 365].

Что касается гендерных особенностей больных с ИБС и пограничными стенозами КА, то количество мужчин было достоверно выше среди больных с фенотипом ИБС без СД и МНФО по сравнению с фенотипом с СД ( $p < 0,001$ ) и фенотипом с МНФО ( $p = 0,045$ ) и среди больных с фенотипом МНФО в сравнении с больными с СД ( $p = 0,005$ ), что согласуется с данными ряда исследований [11, 27, 46, 49, 105, 106, 120, 155].

Больные с фенотипом стабильной ИБС с пограничными стенозами КА без МНФО и СД характеризовались более низкой частотой АГ и ее рефрактерного течения, более старшим возрастом манифестации АГ и меньшей ее длительностью по сравнению с больными с другими фенотипами при более высокой частоте курения. Относительно низкая частота АГ у больных ИБС без МНФО и СД сопровождалась более редкой частотой приема блокаторов РААС и БАБ.

Пациенты с фенотипом стабильной ИБС без МНФО и СД и пограничными стенозами КА представляют отдельный интерес. С одной стороны, их можно рассматривать как референсную группу для фенотипов с СД и МНФО, однако отсутствие многих кардиометаболических факторов риска ССЗ диктует необходимость поиска других механизмов, объясняющих развитие ИБС и особенности ее течения у этой категории пациентов. Вероятно, играют роль высокая частота курения, которая ассоциируется с неблагоприятным

сердечно-сосудистым риском в целом, и развитием ИБС в частности [85]. Курение является независимым фактором кардиоваскулярного риска и сопровождается увеличением распространенности ИБС и большинства факторов сердечно-сосудистого риска [98]. Однако в исследовании Е. Д. Баздырев и соавт. (2021) степень влияния курения на ИБС была выше у представителей старшей возрастной группы, и даже у лиц в возрасте 50 лет и старше факт курения не был лидирующим и следовал за СД, гипертриглицеридемией, депрессией и ожирением [97]. Salehi N. et al. (2021) обнаружили, что курение связано с тяжестью ИБС и топографией поврежденной КА. Однако не было выявлено значимой связи курения с количеством поврежденных артерий и местом артериальной окклюзии [210].

Больные с фенотипом стабильной ИБС и СД с пограничными стенозами КА имели более высокую частоту Q-негативного ИМ в анамнезе, 3-го ФК стенокардии и более высокий балл по результатам сцинтиграфии миокарда по сравнению с пациентами других фенотипов. Наличие более высокой частоты ИМ и более высокого функционального класса стенокардии, включая подтверждение ее наличия данными сцинтиграфии миокарда, у больных с фенотипом стабильной ИБС и СД может объясняться атеросклеротическим поражением коронарного русла на фоне микрососудистой дисфункции. В патогенезе микрососудистого механизма стенокардии лежат сложные и до конца не изученные процессы, включая гипергликемию и резистентность к инсулину, которые приводят к окислительному стрессу, воспалительной активации и изменению барьерной функции эндотелия, что может объяснять несоответствие клинической и ангиографической картины [180].

У больных с фенотипом стабильной ИБС с пограничными стенозами КА и МНФО без СД в более молодом возрасте развивался ИМ, что вероятно можно объяснить более редким обращением за медицинской помощью и в связи с этим отсутствием диспансерного наблюдения при наличии инсулинорезистентности, ГЛП и АГ, а также наиболее высокой частотой снижения АПО А1 (30,8 %;  $p_{3-1} < 0,001$  и  $p_{3-2} = 0,018$ ).

При оценке биохимических показателей, маркеров системного воспаления и

стабильности атеросклеротической бляшки были выявлены различия в зависимости от клинических фенотипов пациентов со стабильной ИБС. Показатели гликемии соответствовали распределению по группам с учетом наличия СД. Оценка уровня цистатина С и NT-proBNP обнаружила отсутствие достоверных различий по содержанию и частоте их повышения. Были выявлены определенные изменения в сфере липидного обмена. В группе больных стабильной ИБС без СД и МНФО оказались наименьшими значения ТГ и частота их повышения, а уровень протективного АПО А1 был выше, чем в других группах ( $p_{1-2} < 0,001$  и  $p_{1-3} < 0,001$ ), что скорее всего можно связать с отсутствием сопутствующей кардиометаболической патологии.

Больные с фенотипом стабильной ИБС с пограничными стенозами КА и СД характеризовались наиболее высоким уровнем ОХС и наибольшей частотой гипертриглицеридемии при сопоставимом с пациентами других фенотипов значениями ХС ЛПНП и ХС ЛПВП, а также отсутствии статистически значимых различий с пациентами других фенотипов содержанием ХС не-ЛПВП. При этом в данной группе определялся наиболее низкий уровень АПО В ( $p_{2-1} = 0,005$  и  $p_{2-3} = 0,005$ ) как ключевого структурного белкового компонента всех основных атерогенных липопротеинов. Молекула АПО В присутствует в каждой атерогенной частице; поэтому он является мощным предиктором сердечно-сосудистых событий [157]. Более 90 % общего количества АПО В обычно обнаруживается в частицах ЛПНП. Однако поскольку липидный состав частиц ЛПНП различается, эти значения не сильно коррелируют с уровнями холестерина ЛПНП. Показано, что АПО В обладает более высокой чувствительностью и специфичностью чем холестерин ЛПНП при прогнозировании сердечно-сосудистых событий, таких как ИМ независимо от пола и возраста [134]. Низкий уровень АПО В в группе пациентов СД вероятно можно объяснить наиболее высокой частотой приема статинов ( $p_{2-1} < 0,001$  и  $p_{2-3} < 0,001$ ). Повышенный уровень триглицеридов является клинически полезным маркером остаточного холестерина у пациентов с СД 2 типа на фоне приема статинов [321]. Высокий уровень триглицеридов обнаруживается у

пациентов с СД 2 типа как компонент метаболического синдрома наряду с низким уровнем ХС ЛПВП, ожирением и артериальной гипертензией [142, 249]. Высокие уровни триглицеридов связаны с прогрессированием ССЗ, что было показано в исследовании AHEAD (Action for Healthin Diabetes), где уровень триглицеридов  $\geq 1,7$  ммоль/л ассоциирован с развитием ИБС, определяемой как нефатальный инфаркт миокарда и/или аортокоронарное шунтирование, но не с ишемическим/или геморрагическим инсультом [206].

В группе больных с фенотипом стабильной ИБС с МНФО определялась наибольшая частота снижения АПО А1 (30,8 %;  $p_{3-1} < 0,001$  и  $p_{3-2} = 0,018$ ), что указывает на снижение кардиопротективного звена липидного обмена. Более высокие концентрации АЛТ и АСТ в группе больных ИБС с фенотипом МНФО, несмотря на отсутствие превышения референсных показателей, могут быть проявлением жирового гепатоза, однако оценка значимости этих различий весьма дискутабельна.

При оценке провоспалительной активности как критерия высокого сердечно-сосудистого риска оказалось, что у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА без СД и МНФО уровень вчСРБ был выше, чем у больных с МНФО ( $p_{1-3} = 0,018$ ), но ниже, чем у больных с СД ( $p_{1-2} = 0,002$ ). Значения ФНО-альфа также оказались выше в группе больных ИБС без СД и МНФО по сравнению с другими группами ( $p < 0,001$ ). Повышенное содержание вчСРБ и ФНО-альфа указывает на активность атеросклеротического процесса, что вероятно связано с более высокой в данной группе частотой курения, относительно более редким приемом статинов и блокаторов РААС с их более низкими дозами. Высококочувствительный СРБ обладает прямым провоспалительным эффектом и стимулирует начало и развитие атеросклеротического поражения за счет активации и хемоаттракции моноцитов крови, опосредованной дисфункции эндотелия, протромботической активности, повышенного высвобождения цитокинов, активации системы комплемента, усиления перестройки внеклеточного матрикса [79, 272]. Фактор некроза опухоли-альфа – ключевой цитокин, принимающий участие как в

патогенезе хронических воспалительных заболеваний, так и в процессах старения, оказывает влияние на различные факторы риска сердечно-сосудистой патологии, способствует возникновению и прогрессированию атеросклероза и ИБС [108].

В то время как в группе больных без сопутствующей кардиометаболической патологии обнаружена выраженная провоспалительная активность, в группе больных ИБС с сопутствующем СД напротив преобладали протективные механизмы. Повышение уровня противовоспалительного ИЛ-10 по сравнению с фенотипом ИБС без СД и МНФО ( $p < 0,001$ ) и с группой с МНФО ( $p < 0,001$ ) и частоты его повышения, а также снижение уровня МСР1 как одного из основных показателей тяжести атеросклеротического поражения ( $p_{2-1} = 0,034$  и  $p_{2-3} = 0,004$ ) и повышение VEGF как маркера васкулогенеза ( $p_{2-1} < 0,001$  и  $p_{2-3} = 0,003$ ) указывают на преобладание адаптивных механизмов направленных на снижение активности атеросклеротического поражения. Это согласуется с низким уровнем АПО В и также связано с высокой частотой приема статинов в этой группе [366]. Вероятно, это один из основных механизмов, объясняющий наличие пограничных, а не гемодинамически значимых поражений КА. Повышение уровня кардиопротективного цитокина ИЛ-10 может быть опосредовано увеличением поляризации макрофагов до противовоспалительного фенотипа [169, 247, 272]. Помимо защиты сердца путем мобилизации эндотелиальных клеток-предшественников ИЛ-10 также осуществляет кардиопротективный эффект, сводя к минимуму мобилизацию клеток-предшественников фибробластов и тем самым уменьшая гипертрофию и отложение коллагена в миокарде ЛЖ путем ингибирования miR-21 [255]. Белок хемоаттрактант моноцитов-1 (МСР-1) является одним из нескольких хемокинов, которые играют ключевую роль в патогенезе атеросклероза и накоплении моноцитов в атеросклеротических бляшках [272]. Увеличение экспрессии МСР-1 наблюдается у больных ИБС как со стабильной стенокардией, так и с ИМ [5, 79]. Кроме того, уровни МСР-1 в плазме существенно связаны с тяжестью атеросклероза КА [199]. Повышение уровня фактора роста эндотелия сосудов согласуется с более высокими показателями ФК стенокардии и баллами

сцинтиграфии у больных с СД и носит компенсаторный характер. Наибольшая концентрация VEGF выявлена в эпикардальной жировой ткани и в инволютивно изменённом тимусе [45, 386]. У пациентов с ИБС повышение уровня VEGF возникает на фоне ишемии, указывает на формирование коллатерального кровообращения и может использоваться в качестве маркера прогноза [135]. Больные с фенотипом стабильной ИБС и МНФО не отличались более выраженной активностью провоспалительных маркеров по сравнению с пациентами других групп. Оценка уровня ИЛ-6 и ИЛ-8 как маркеров дестабилизации атеросклеротической бляшки обнаружила отдельные случаи их повышения, но в целом значимой разницы по группам получено не было.

Толщина ЭЖТ как маркер висцерального ожирения оказалась наиболее высокой в группе больных с фенотипом стабильной ИБС с СД ( $p_{2-1} < 0,001$  и  $p_{2-3} = 0,002$ ). У больных с фенотипом стабильной ИБС без СД и МНФО тЭЖТ была достоверно ниже по сравнению с больными других фенотипов, как и ИВО. Увеличение тЭЖТ связано с развитием СД 2 типа независимо от ИМТ. Эпикардальный жир обладает большей способностью поглощать и высвобождать свободные жирные кислоты по сравнению с другими висцеральными жировыми депо, а также имеет более низкую скорость утилизации глюкозы. Поэтому наши результаты согласуются с данными, полученными М. А. Рашидовой и соавт. (2022), А. В. Отт и соавт. (2018), А. С. Villasante Fricke et al. (2019), Y. Li (2019) [70, 84, 215, 387].

Толщина ЭЖТ выявила множественные корреляционные взаимосвязи. Так, в группе больных с фенотипом стабильной ИБС без СД и МНФО увеличение тЭЖТ положительно коррелировало с уровнем вчСРБ ( $r = 0,26$ ;  $p = 0,037$ ), ЛПВП, баллами по шкале HADS, СРПВ и отрицательно – с возрастом пациентов, возрастом манифестации АГ и ИБС, коэффициентом паспортный/биологический возраст, уровнем миР-499а, ИВО. Построение многофакторной модели логистической регрессии продемонстрировало, что возраст манифестации АГ моложе 44,5 года ( $p < 0,001$ ) являлся наиболее значимым предиктором наличия увеличенной тЭЖТ у больных ИБС с пограничными стенозами КА без МНФО и СД.

Положительные корреляции тЭЖТ с уровнем вчСРБ указывают на активность проатерогенных механизмов [225]. Связь висцерального ожирения и депрессии имеет свои объяснения. В исследовании J. Lei et al. (2022) была показана сильная корреляционная связь между висцеральным ожирением и депрессией у взрослых американцев [389]. Основные гипотезы, объясняющие эту взаимосвязь, сводятся к повышению уровня кортизола, активации провоспалительных цитокинов и инсулинорезистентности, которые увеличивают риск развития метаболических нарушений, дислипидемии и депрессии [187]. Связь тЭЖТ и жесткости сосудистой стенки отражает не только патогенетические механизмы возникновения и прогрессирования ССЗ в целом, но и во взаимосвязи с СРСС, что подтверждается отрицательной корреляционной связью тЭЖТ с возрастном дебюта АГ и ИБС и значениями коэффициента паспортный/биологический возраст, а также единственным значимым предиктором увеличения тЭЖТ – возрастом манифестации АГ моложе 44,5 года, что также находит подтверждение в литературе [37, 99, 327]. Отрицательная корреляционная связь тЭКЖ и экспрессии миР-499 скорее указывает на отсутствие выраженной корреляции с объемом поврежденного миокарда [315]. А индекс висцерального ожирения у больных с фенотипом стабильной ИБС без МНФО и СД показал отрицательную корреляционную связь в данной группе по причине отсутствия сопутствующей кардиометаболической патологии.

В группе больных с фенотипом стабильной ИБС и СД положительные корреляционные связи были выявлены между тЭЖТ и длительностью ИБС, уровнем глюкозы, ИММЛЖ, коэффициентом паспортный/биологический возраст, уровнем ИЛ-1, МСР-1, а отрицательные – с возрастом манифестации АГ и относительной длиной теломер. В многофакторную модель логистической регрессии, увеличивающей шансы на повышение тЭЖТ в группе больных с фенотипом стабильной ИБС с пограничными стенозами КА и СД вошли возраст манифестации АГ моложе 44 лет ( $p = 0,002$ ), уровень глюкозы крови натощак  $> 8.3$  ммоль/л ( $p = 0,007$ ) и уровень ФНО альфа  $> 0,42$  пг/мл ( $p = 0,069$ ). Большинство этих показателей обусловлены метаболическими и



провоспалительными механизмами развития ИБС, характерными для наличия сопутствующего СД [5, 79, 199, 256, 272]. Отсутствие влияния увеличения тЭЖТ на снижение коэффициента паспортный/биологический возраст вызывает интерес. Известно, что висцеральное ожирение является фактором прогрессирования фиброза сосудистой стенки, ускоряя связанное с возрастом увеличение жесткости сосудов, а адипокины дисфункциональной висцеральной жировой ткани рассматриваются в качестве одного из основных патогенетических факторов ремоделирования сердечно-сосудистой системы [123]. В. И. Подзолковым и соавт. [15] была установлена взаимосвязь между компонентами висцерального ожирения и скрининговыми маркерами СРСС. Ранний дебют АГ и уменьшением ОДТ также рассматриваются в качестве компонентов СРСС [121, 302]. Взаимосвязь ОДТ и висцерального ожирения также активно исследуется и в настоящее время не вызывает сомнений, что ОДТ является надежным маркером биологического старения, которое связано с ожирением в целом, а индекс висцерального ожирения независимо связан с более короткой ОДТ [363].

В группе больных с фенотипом стабильной ИБС с МНФО тЭЖТ положительно коррелировала с СРПВ, уровнем ММП-9, уровнем цистотина С и отрицательно с возрастом пациентов, возрастом манифестации АГ и ИБС и коэффициентом паспортный/биологический возраст. При построении многофакторной модели логистической регрессии среди значимых предикторов увеличения тЭЖТ в группе больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА и МНФО было показано, что повышение уровня противовоспалительного ИЛ-10 снижало шансы на увеличения тЭЖТ ( $p = 0,101$ ), как и наличие приема основных групп препаратов, влияющих на прогноз ИБС, в течение года, предшествующего госпитализации ( $p = 0,020$ ). При этом наличие более 22,5 баллов по шкале MMSE повышало шансы на увеличение тЭЖТ ( $p = 0,043$ ). В ряде работ показано, что независимо от возраста тЭЖТ является предиктором повышения артериальной жесткости, маркерами которой являются СРПВ и ММП-9 [37, 388]. Повышение СЛСИ ассоциировалось с более высокими

средними значениями компонентов висцерального ожирения (периваскулярной и перикардиальной жировой ткани) при сравнении с лицами, имеющими их нормальные значения [140, 325]. Цистатин С представляет собой ингибитор протеазы, уровень которого увеличивается в сыворотке крови у пациентов с ХБП и связан с повышенным риском развития ССЗ [183, 185]. Было обнаружено, что воспаление и окислительный стресс, вызванные накоплением висцеральной жировой ткани, могут увеличивать выработку цистатина С [397]. Корреляционные связи тЭЖТ с возрастными факторами и коэффициентом паспортный/биологический возраст у больных с фенотипом стабильной ИБС и МНФО в очередной раз указывают на существенный вклад СРСС в развитие ИБС у данной группы больных. Повышение уровня кардиопротективного ИЛ-10 и прием в течение года, предшествующего госпитализации, основных групп препаратов, влияющих на прогноз ИБС (блокаторы РААС, БАБ, дезагреганты, статины), обнаруженные среди предикторов увеличения тЭЖТ, говорит о их защитной функции и легко объяснимы. Сложнее интерпретировать результаты, связанные с баллами по шкале MMSE. Показатели, соответствующие уровню баллов более 22 по шкале MMSE, свидетельствуют о наличии легких когнитивных нарушений и могут быть частично объяснены провоспалительной активностью эпикардиальной жировой ткани и ее влияниями на эндотелиальную функцию, а также другими нейрогуморальными факторами, участвующими в формировании инсулинорезистентности [21]. Вероятно, более тяжелое снижение когнитивной функции, соответствующее более низким баллам по шкале MMSE и характеризующееся различной тяжестью деменции связано с другими механизмами развития атеросклероза, его большей выраженностью и снижением влияния провоспалительных эффектов эпикардиальной жировой ткани.

Таким образом, только коэффициент соотношения паспортный/биологический возраст показал корреляционную связь с тЭЖТ во всех трех фенотипах стабильной ИБС. Будучи значимым критерием СРСС, коэффициент соотношения паспортный/биологический возраст не отразил ожидаемой кардиометаболической взаимосвязи в группе больных с СД, что

вероятно может указывать на преобладание других механизмов развития СРСС в данной группе больных.

Оценка поражения коронарного русла выявила в группе больных с фенотипом стабильной ИБС с СД более редкий левый тип коронарного кровотока и более частое поражение ПКА. В группе больных с фенотипом стабильной ИБС и МНФО реже всего поражалась ПНА и огибающая артерия. Инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и гипергликемия способствуют повышению уровня свободных жирных кислот, образованию конечных продуктов гликирования, активации протеинкиназы C, окислительному стрессу, митохондриальной дисфункции и эпигенетической модификации, которые вместе индуцируют развитие эндотелиальной дисфункции и воспаления, что на фоне повышения концентрации модифицированных (окисленных) ЛПНП способствует отложению липидов в субэндотелиальном слое уязвимых участков сосудистой сети. Несмотря на то что механизмы развития атеросклероза схожи у пациентов с СД и без него, наличие диабета значительно ускоряет атеросклеротический процесс и увеличивает объем его поражения [30, 84, 111, 215, 365]. Патогномоничным для сочетания ИБС и СД при гемодинамически значимых стенозах КА является дистальное поражение коронарного русла [40], однако данных по пациентам с пограничными стенозами КА в литературе не представлено. Ван Ч. и соавт. (2021) было показано, что стеноз проксимального сегмента ПКА чаще всего встречается у больных СД с ОИМ с мультисосудистым поражением. У больных СД с передним ОИМ с мультисосудистым поражением распространенность стеноза среднего сегмента ЛКА уступает только стенозу в проксимальном сегменте ПКА [13].

Результаты ультразвуковой доплерографии сонных артерий, проведенной нашим пациентам, обнаружили более низкие значения толщины КИМ в группе больных с фенотипом ИБС без СД и МНФО по сравнению с фенотипом ИБС и СД ( $p = 0,037$ ) и с фенотипом ИБС и МНФО ( $p = 0,006$ ), а также большую частоту стеноза БЦА  $\leq 30\%$  ( $p_{1-2} = 0,018$  и  $p_{1-3} = 0,050$ ), что, несмотря на сопоставимую в группах частоту повышения ЛПНП, вероятно можно объяснить минимальными значениями ТГ и частоты их повышения, а также более высоким, чем в других

группах уровне протективного АПО А1. Наиболее высокая частота МФА диагностированного при поражении минимум двух сосудистых бассейнов [11] была выявлена в группах больных с фенотипом стабильной ИБС с СД ( $p_{2-1} = 0,037$  и  $p_{2-3} = 0,049$ ) и составила 88,2 %. Известно, что различные сосудистые бассейны по-разному восприимчивы к атеросклеротическому поражению, при этом причины тропности поражения остаются не совсем объяснимы с позиции воздействия факторов риска и гемодинамических влияний [101]. Хорошо известно, что к факторам риска развития МФА относятся АГ, предиабет, СД 2 типа, дислипотеинемия, снижение ФВ ЛЖ, курение, ХСН, ХБП и некоторые другие. Вклад гендерной составляющей носит дискуссионный характер [1, 29, 72, 209, 343]. Наличие у пациентов с МФА СД 2 типа является дополнительным маркером высокого риска [158, 365]. Нарушения углеводного обмена, с одной стороны, потенцируют увеличение частоты развития МФА, тяжесть и распространенность его поражения, с другой стороны, самостоятельно повышают риск неблагоприятного исхода. Эти данные нашли подтверждения и в нашем исследовании как в более высокой частоте МФА в группе с СД, так и по отдельным предикторам его развития в других группах.

Построение многофакторной модели логистической регрессии продемонстрировало снижение шансов наличия МФА в группе больных с фенотипом стабильной ИБС без МНФО и СД при поражении только одной КА ( $p = 0,004$ ) и повышение шансов при цифрах офисного АД, соответствующих 3-й степени АГ ( $p = 0,001$ ), ИМ в анамнезе ( $p = 0,097$ ), повышении вчСРБ ( $p = 0,097$ ) и возрасту пациентов старше 55,5 года ( $p = 0,063$ ). При построении многофакторной модели логистической регрессии в группе больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА и СД в значимые предикторы наличия МФА вошли уровень вчСРБ  $> 8,91$  ммоль/л ( $p = 0,021$ ), возраст пациента старше 52,5 года ( $p = 0,009$ ) и любое документированное нарушение ритма (суправентрикулярная экстрасистолия, суправентрикулярная тахикардия, фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия),  $p = 0,029$ . В группе больных с фенотипом стабильной ИБС и МНФО

к предикторам повышающим шансы развития МФА были отнесены толщина КИМ  $> 0,9$  мм ( $p < 0,001$ ), уровень ТГ  $> 1,37$  ммоль/л ( $p = 0,059$ ), повышение цифр офисного САД ( $p = 0,141$ ) и прием препаратов, влияющих на прогноз у больных ИБС в течение года, предшествующего госпитализации ( $p = 0,002$ ), а наличие поражения только одной КА снижало эти шансы ( $p < 0,001$ ). Полученные результаты полностью согласуются с вышеперечисленными факторами риска развития МФА [1, 29, 72, 209, 290, 343]. Хочется отметить наличие схожих предикторов развития МФА у больных стабильной ИБС с поражением КА вне зависимости от клинического фенотипа, что сильно отличается от предикторов увеличения тЭЖТ, где наличие кардиометаболических факторов риска оказывало существенное влияние. Уровень АД, повышение вчСРБ и возраст фигурировали в качестве предикторов МФА чаще всего, а прием препаратов, влияющих на прогноз у больных ИБС в течение года, предшествующего госпитализации, сам по себе не повышал риски МФА, а скорее отражал длительность и тяжесть атеросклеротического процесса.

При оценке экспрессии микро-РНК как относительно новых и перспективных диагностических маркеров, так и возможных терапевтических агентов обнаружено, что содержание миР-21 и миР-133а значимо не различались в группах больных с различными клиническими фенотипами, несмотря на выявленную связь этих миР с метаболическим статусом, ожирением и СД в ряде исследований [201, 246, 259, 288, 290, 294, 304, 402]. В то же время L. Tao et al. (2020) было показано, что экспрессия миР-21 оказалась ниже у больных СД и диабетической кардиомиопатией, чем без СД ( $p < 0,001$ ) [381]. Уровень миР-499 также не показал различий в группах, что, вероятно, связано со стабильным течением ИБС. Экспрессии миР-21, миР-133а, миР-499 и миР-208 описаны как при стабильной ИБС, так и при ОКС, однако при ОКС чаще повышается экспрессия миР-21, миР-133а, миР-499. Более того, миР-21, миР-133 и миР-499, рассматриваются сегодня как потенциальные биомаркеры для дифференциации диагноза ОКС и стабильной ИБС [256]. Уровень миР-208 в нашем исследовании был значимо выше у пациентов с фенотипом стабильной ИБС и МНФО

( $p_{3-1} = 0,002$  и  $p_{3-2} < 0,001$ ), что указывает на активные процессы ремоделирования миокарда. Известно, что miP-208 специфически экспрессируется в клетках миокарда и тесно связана с развитием ГЛЖ, фиброзом, ИМ, аритмиями и сердечной недостаточностью [401].

В группе больных с фенотипом стабильной ИБС без МНФО и СД с пограничными стенозами КА выявлена положительная корреляционная связь miP-21 с уровнем miP-133a, miP 208-a, приемом БАБ, БМКК, частотой поражения огибающей ветви и отрицательная связь с ФВ ЛЖ. Микро-РНК-133a обнаружила положительную корреляционную связь с вчСРБ, ФНО-альфа, miP-21 и тощакowej гипергликемией. У miP-208a положительные корреляционные связи были выявлены с miP-21, приемом БМКК и отрицательные – с NTproBNP, ИЛ-1, частотой его повышения, ИВО, частотой снижения коэффициента паспортный/биологический возраст менее 1. Микро-РНК-499a положительно коррелировала с уровнем глюкозы крови натощак, тЭЖТ, приемом блокаторов РААС, дезагрегантов, статинов и частотой повышения мочевой кислоты, а отрицательно – с возрастом, наследственностью, частотой повышения ИЛ-10.

В группе больных с фенотипом стабильной ИБС и СД положительные корреляционные связи miP-21 выявлены с длительностью ИБС, вчСРБ, ЛПВП, ОДТ, а отрицательные – с возрастом манифестации ИБС и ММП-9. Микро-РНК-133a положительно коррелировала с ММП-9, цистотином С, частотой снижения ЛПВП, частотой повышения ИЛ-6, а отрицательно – с ТГ и частотой повышения ТГ. При оценке экспрессии miP-208 у больных стабильной ИБС с СД выявлены положительные корреляции с ОХС и частотой его повышения, ЛПВП, частотой поражения огибающей ветви, частотой повышения ИЛ-1, а отрицательные – с ОДТ. Микро-РНК-499a положительно коррелировала с курением в анамнезе, частотой снижения коэффициента паспортный/биологический возраст менее 1 и отрицательно – с NTproBNP, СРПВ, ИЛ-1 и частотой его повышения, ФНО-альфа и приемом статинов.

При оценке корреляционных связей в группе больных с фенотипом стабильной ИБС и МНФО выявлены положительные связи между miP-21 и

миР-499а и отрицательные – миР-21 с ЛПНП и частотой повышения ЛПНП. Микро-РНК-133а положительно коррелировала с возрастом манифестации АГ, миР-499а и частотой поражения огибающей ветви. Микро-РНК-208а обнаружила положительные корреляционные связи с СРПВ, цистатином С, частотой курения, частотой увеличения тЭЖТ и отрицательные – с коэффициентом паспортный/биологический возраст, ИЛ-10, частотой повышения ИЛ-6. Микро-РНК-499а положительно коррелировала с возрастом, тощакковой гликемией, миР-21, миР-133а, частотой снижения МСР-1 и отрицательно – с возрастом возникновения ИМ, ИЛ-6 и частотой его повышения. Выраженные корреляционные связи различных миР между собой представляют большой интерес и возможно связаны с их повышенной экспрессией у больных ИБС в целом [357]. Ряд корреляционных связей требует объяснения и осмысления. Большой интерес представляют корреляционные связи с маркерами воспаления, приемом основных кардиопротективных групп лекарственных препаратов, показателями жесткости сосудистой стенки и отдельными факторами кардиоваскулярного риска. Однако не все полученные нами данные удалось сопоставить с литературными ввиду отсутствия таковых у больных ИБС с пограничными стенозами КА. Понимание тонких механизмов взаимосвязи экспрессии миР с более изученными патогенетическими маркерами позволит лучше понять диагностические и терапевтические точки их применения.

Оценка когнитивной функции по шкале MMSE не выявила различий у больных с различными фенотипами стабильной ИБС с пограничными стенозами КА, а средний балл шкалы соответствовал преддементным когнитивным нарушениям. При оценке уровня тревоги и депрессии по шкале HADS средний балл уровня тревоги не показал различий по фенотипам и соответствовал нормальному уровню, в то время как средний балл уровня депрессии был выше в группе больных с фенотипом ИБС и СД ( $p_{2-1} = 0,002$  и  $p_{2-3} = 0,035$ ), но также находился в пределах нормативных показателей. Частота субклинической тревоги оказалась достаточно высокой в группах в целом и в среднем составила около 20 %. Чаще всего она выявлялась у больных с фенотипом стабильной ИБС с СД

(до 29,4 %). Клиническая тревога также встречалась часто и составила 14,7 % у больных с фенотипом стабильной ИБС без СД и МНФО и 15,7 % у больных с СД. По данным ряда метаанализов наличие синдрома тревоги ассоциируется с повышением риска развития ИБС, причем на 26–41 % чаще у молодых, чем у пожилых пациентов [130, 280]. Тревога повышает также риск развития ИМ и других кардиоваскулярных событий у пациентов со стабильной ИБС [378, 393]. Наличие СД 2 типа увеличивает частоту распространенности тревоги до 70 % и объясняет наличие более тяжелых вариантов тревожных состояний [109]. В некоторых работах, наоборот, имеются интересные указания на ассоциации тревоги с позитивным влиянием на прогноз, что связано с более частым обращением к врачам, обследованием, повышением приверженности к лечению. Так у пациентов с тревогой, подвергшихся коронарному шунтированию, в течение 5 лет смертность и частота развития ССО была значительно ниже, чем у пациентов без тревоги [131]. Возвращаясь к результатам нашего исследования, следует отметить, что частота субклинической депрессии достигала 21,6 % у больных с фенотипом ИБС и СД и 16,5 % – у больных с фенотипом МНФО. Практический интерес представляет определение первоначального появления депрессии или ИБС. Сложность состоит в низкой частоте диагностики тревоги и депрессии на амбулаторном этапе и отсутствии информации о предшествующих когнитивных нарушениях. В метаанализах проспективных когортных исследований обнаружено, что у пациентов без ИБС депрессия повышает частоту ее появления в 1,3–1,5 раза, независимо от соматических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, причем риск ИБС тем выше, чем более выражены симптомы депрессии [188, 189]. С другой стороны, сама ИБС, и, в частности ИМ, могут приводить к развитию депрессии. В исследовании EPESE (Established Population for the Epidemiological Study of the Elderly) изучалось влияние ИБС, инсульта, СД на появление симптомов депрессии и у 7,7 % пациентов без признаков депрессии в течение 2 лет диагностировано появление и нарастание депрессивных симптомов. Проведенный метаанализ, включавший более 20 исследований обнаружил, что депрессия, сопровождающая ИМ, увеличивает



риск смерти после коронарного события более чем в 2 раза [179]. В связи с тем, что в основе патогенеза ИБС лежит атеросклероз КА, тесно взаимосвязанный с системным воспалением, необходимо отметить взаимосвязь депрессии и активности воспаления. Так, на данный момент есть доказательства увеличения концентрации провоспалительных маркеров (вЧСРБ, ИЛ-17а, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ) в крови пациентов с депрессией, развившейся на фоне ИБС, по сравнению с пациентами без депрессии [328].

Отсутствие когнитивных нарушений было выявлено примерно у 1/3–1/4 участников нашего исследования (29,6 % у больных без СД и МНФО, 29,1 % у больных с МНФО и 23,5 % у больных с СД). Частота преддементных нарушений наблюдалась более чем у половины больных ИБС с пограничными стенозами КА и составила от 55,5 % в группе с МНФО до 72,5 % в группе с СД. Хорошо известна связь ожирения и когнитивных нарушений. С одной стороны, когнитивные нарушения могут являться фактором риска возникновения ожирения, провоцируя сбои в регуляции пищевого поведения, следствием чего является дисбаланс энергетического обмена с избыточным накоплением жировой ткани [53, 65]. С другой стороны, ожирение само по себе рассматривается как фактор риска развития когнитивных нарушений. Данная проблема требует дальнейшего тщательного изучения, поскольку существуют противоречивые данные, свидетельствующие, с одной стороны, о прямом влиянии ожирения на когнитивную функцию, а с другой, не подтверждающие значимой взаимосвязи между индексом массы тела, окружностью талии и когнитивными способностями [53, 128].

Сахарный диабет и когнитивная дисфункция сочетаются чаще, чем можно было бы ожидать, о чем убедительно свидетельствуют эпидемиологические данные [3, 196, 335]. Снижение когнитивных функций могут начинаться на этапе предиабета и развиваться в течение нескольких лет у больных СД со скоростью на 50 % выше, чем при нормальном когнитивном старении [151]. Для описания легких и умеренных когнитивных расстройств у больных СД, не связанных с другими причинами, был предложен отдельный термин «диабет-ассоциированное

когнитивное снижение» [3]. В нашем исследовании при оценке отдельных субтестов шкалы MMSE у пациентов всех фенотипов выявились полифункциональные нарушения. Наиболее часто сложности у респондентов вызывал счет, используемый для оценки внимания, повторение слов для оценки памяти, а также тесты, связанные с речью, однако достоверных отличий по фенотипам получено не было.

Укорочение теломер у пациентов с ИБС может рассматриваться как ее потенциальный биомаркер. Связь более коротких теломер с повышенным риском ИБС имеет генетическую основу.

При оценке корреляционных связей ОДТ в группе больных с фенотипом стабильной ИБС без СД и МНФО показатель положительно коррелировал с индексом аугментации и отрицательно – с количеством баллов по шкале MMSE, ИЛ-1, ММП-9. Построение многофакторной модели логистической регрессии в группе больных с фенотипом стабильной ИБС без МНФО и СД продемонстрировало снижение шансов укорочения теломер в зависимости от уровня АПО В ( $p = 0,043$ ) и цистотина  $C > 0,76$  мг/л ( $p = 0,099$ ) и повышение шансов укорочения теломер при ФНО-альфа  $> 1,14$  пг/мл ( $p = 0,078$ ), ММП-9  $> 548,5$  нг/мл ( $p = 0,047$ ), возрасте манифестации АГ моложе 54,5 года ( $p = 0,045$ ), тЭКЖ  $> 2,75$  мм ( $p = 0,129$ ), миР-499а  $< 37,3$  ( $p = 0,010$ ), офисном ДАД  $> 92,5$  мм рт. ст. ( $p = 0,042$ ).

В группе больных с фенотипом стабильной ИБС и СД выявлены положительные корреляции ОДТ с возрастом возникновения ИМ, уровнем мочевины крови и миР-21 и отрицательные – с ОХС, ЛПНП, поражением ПКА, ММП-9, тЭЖТ и миР-208а. При построении многофакторной модели логистической регрессии в значимые предикторы укорочения ОДТ в группе больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА и СД вошли ИЛ-6  $> 3,8$  пг/мл ( $p = 0,033$ ), прием дезагрегантов ( $p = 0,075$ ), миР-499а  $< 42,41$  ( $p = 0,121$ ) и миР-133а  $< 35,86$  ( $p = 0,182$ ).

В группе больных с фенотипом стабильной ИБС и МНФО показатель ОДТ положительно коррелировал с поражением ПНА и ПКА. При построении

многофакторной модели логистической регрессии в значимые предикторы укорочения ОДТ в группе больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА и МНФО вошли тощаковая гликемия  $> 5,85$  ммоль/л ( $p = 0,042$ ), длительность лечения АГ менее года ( $p = 0,069$ ), соотношение АПО В / АПО А  $> 0,54$  ( $p = 0,144$ ) и ТГ  $> 1,31$  ммоль/л ( $p = 0,124$ ).

Повышенная скорость укорочения теломер за счет окислительного повреждения ДНК идентифицирована в циркулирующих эндотелиальных прогениторных клетках у больных ИБС, в том числе с метаболическими нарушениями. Именно окислительное повреждение ДНК приводит к ускорению эндотелиальной дисфункции, способствуя развитию и прогрессированию ИБС [154, 311, 324]. Хорошо известна связь ОДТ с воспалением, тЭЖТ, показателями гликемии, уровнем АД, а также лабораторными и инструментальными маркерами жесткости сосудистой стенки [268]. Полученные нами данные позволили оценить влияние на ОДТ у больных с различными клиническими фенотипами ИБС и пограничными стенозами КА не только хорошо известных факторов. Надо сказать, что полученные нами результаты не всегда совпадали с данными литературы. Так, в исследовании Metal. Honkonen (2020) было показано, что индекс аугментации преимущественно связан с хронологическим старением, а также со средним значением ОДТ, что позволяет отнести его к маркерам биологического старения [266]. Однако нам удалось проследить взаимосвязь ОДТ и ИА только у больных с фенотипом стабильной ИБС без МНФО и СД без отражения общепринятых критериев взаимосвязи. Результаты многих клинических исследований свидетельствуют о том, что существует связь между ОДТ, показателями жесткости сосудов и риском развития АГ. Артериальная жесткость, известная как предиктор раннего старения сосудов, была определена как основной детерминант сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости [137, 138, 264, 380]. О влиянии АГ на ОДТ было очень четко сказано в обзоре Ж. Д. Кобалава и соавт. (2014), в котором процесс старения авторы предлагали рассматривать как «немую гипертонию», а АГ сравнивать с «ускоренным старением» [52]. С этого времени взгляд на данный вопрос не изменился, а только

усилил свою доказательную базу. Липидный обмен, по-видимому, играет ключевую роль в регуляции длины теломер. Механизмы, посредством которых липиды связаны с ОДТ, обсуждаются давно, но еще далеки от понимания. Одним из механизмов, посредством которого метаболизм липидов и жирных кислот может влиять на длину теломер, является окислительный стресс, который считается причиной старения и, как известно, замедляет истощение длины теломер. Накопление жира связано с окислительным стрессом, а окислительный стресс участвует в развитии возраст-ассоциированных заболеваний, характеризующихся в том числе ожирением, дислипидемией, АГ, гипергликемией и резистентностью к инсулину. Эти компоненты связаны с окислительным повреждением на уровне ДНК и липидов, а также с более короткой ОДТ [224]. Специфической терапии замедления укорочения теломер нет. Однако ряд сердечно-сосудистых препаратов, в частности статины, оказывают существенное влияние на снижение скорости укорочения теломер. Применение статинов у лиц как с высоким риском, так и с уже диагностированной ИБС может замедлять укорочение теломер, уменьшая окислительный стресс. Антивозрастной эффект статинов связан с их способностью ингибировать укорочение теломер путем уменьшения прямого или косвенного окислительного повреждения теломерной ДНК, а также с помощью механизма, включающего белки, закрывающие теломеры [33, 34, 136, 324, 339, 346].

Большой интерес представляет взаимосвязь ОДТ и экспрессии миР. Нами выявлено уменьшение экспрессии миР-499а как предиктора укорочения ОДТ в группах больных с фенотипами стабильной ИБС без СД и МНФО и с СД. Известно, что МиР-499 коррелирует с объемом поврежденного миокарда [357], а также вместе с миР-208, положительно связана с тяжестью ИБС, что указывает на возможность использования их в качестве потенциальных биомаркеров для оценки тяжести заболевания [198, 221, 313]. Metal. Hortmann (2019) было показано, что концентрации миР-21, миР-208а и миР-499 у больных ИБС не различались в состоянии покоя, на фоне нагрузки и через 2 часа после нагрузки, в то время как концентрации вчСРБ была значительно выше у данной категории

пациентов ( $p < 0,001$ ) [205].

На протяжении нескольких десятилетий внимание специалистов приковано к определению «сосудистого» возраста больных атеросклеротическими заболеваниями как одного из важнейших факторов старения человека вследствие ассоциированного с возрастом повышения жесткости артериальной стенки [303]. «Сосудистый» возраст отождествляют с термином «биологический» возраст, но если быть более точными, сосудистый возраст является скорее его частным выражением [16]. Соответствие возраста пациента и состояния артерий прослеживается не всегда и фактором риска сердечно-сосудистой патологии является не столько реальный возраст пациента, сколько «возраст» его сосудистой системы. Повышение сосудистого возраста, как правило, является неотъемлемым компонентом СРСС. Для оценки взаимоотношения паспортного и биологического (сосудистого) возраста нами был предложен коэффициент «паспортный возраст/биологический возраст», значения которого менее единицы свидетельствуют о преобладании биологического (сосудистого) возраста над паспортным и могут служить маркером сосудистого старения.

Построение многофакторной модели логистической регрессии в группе больных с фенотипом стабильной ИБС без МНФО и СД продемонстрировало значимое повышение шансов значений коэффициента паспортный/биологический возраст  $< 1$  при СРПВ  $> 7,73$  м/с, тЭКЖ  $> 3,25$ , миР-208а  $< 41,03$  ( $p = 0,011$ ), ЛПИ  $> 1,08$  ( $p = 0,018$ ), ТГ  $> 1,41$  ммоль/л ( $p = 0,051$ ).

При построении многофакторной модели логистической регрессии в группе больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА и СД в значимые предикторы, повышающие шанс значений коэффициента паспортный/биологический возраст  $< 1$  вошли ИВО  $> 0,55$  ( $p = 0,018$ ), а в понижающие – баллы по шкале HADS (тревога)  $> 11,5$  ( $p = 0,006$ ).

При построении многофакторной модели логистической регрессии в группе больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА и МНФО выявлено, что СРПВ  $> 8,45$  ( $p < 0,001$ ), ИА ( $p = 0,019$ ), миР-499а  $> 39,63$  ( $p = 0,010$ ), ЛПИ  $> 1,04$  ( $p = 0,068$ ), длительность терапии АГ менее 2,3 ЛЕТ ( $p = 0,074$ ), ИЛ-1

$> 6,87$  пг/мл ( $p = 0,045$ ), ФНО-альфа  $> 0,88$  ( $p = 0,048$ ) составили основные предикторы модели прогнозирования значений коэффициента паспортный/биологический возраст менее 1.

Оценка предикторов снижения коэффициента паспортный/биологический возраст менее 1 как значимого маркера СРСС выявила различия в зависимости от клинического фенотипа. Однако достаточно часто вне зависимости от клинического фенотипа среди значимых предикторов определялись показатели жесткости сосудистой стенки, наличие висцерального ожирения и провоспалительная активность. Значимость этих предикторов как в развитии ИБС в целом, так и в развитии СРСС в частности неоднократно обсуждалась нами выше.

Одной из задач проведенного исследования была разработка персонифицированных алгоритмов прогнозирования СРСС в зависимости от клинического фенотипа стабильной ИБС с пограничными стенозами КА и сравнения предикторов его развития. С этой целью была построена многофакторная оптимальная регрессионная модель с исключением зависимых предикторов, выявившая сбалансированную группу независимых предикторов СРСС у больных с фенотипом стабильной ИБС без МНФО и СД с пограничными стенозами КА. Несмотря на отсутствие кардиометаболических факторов сердечно-сосудистого риска, установлены классические предикторы синдрома, а именно значение коэффициента паспортный/биологический возраст  $< 1$  ( $p < 0,001$ ), который указывает, в первую очередь, на повышение жесткости сосудистой стенки и ОДТ  $< 0,86$  ( $p < 0,001$ ). С помощью ROC-анализа определены наилучшие с точки зрения баланса показатели чувствительности – 90,3 % и специфичности – 89,2 % для порогового значения вероятности развития СРСС у больных ИБС с пограничными стенозами КА без МНФО и СД, равного 52,7 %. Комплексная метрика (AUC = 92,1 %) продемонстрировала отличное качество классификации модели.

Оценка предикторов развития СРСС у больных с сопутствующим СД выявила отличные от первой группы предикторы, отражающие провоспалительный механизм формирования СРСС. В модель прогнозирования

СРСС у больных стабильной ИБС и СД с пограничными стенозами КА вошли тЭЖТ  $> 3,75$  мм ( $p = 0,013$ ), уровень МСР1  $> 44,42$  пг/мл ( $p = 0,012$ ) и экспрессия миР-133а  $< 35,86$  ( $p = 0,038$ ). С помощью ROC-анализа определены наилучшие с точки зрения баланса показатели чувствительности – 97,1 % и специфичности – 62,5 % для порогового значения вероятности развития СРСС у больных ИБС с пограничными стенозами КА и СД, равного 45,3 %. Комплексная метрика (AUC = 80 %) продемонстрировала хорошее качество классификации модели. Повышенный уровень висцерального жира, в частности тЭЖТ, связан с развитием СД 2 типа. Жировая экспрессия провоспалительных цитокинов напрямую связана с развитием инсулинорезистентности при ожирении, а толщина ЭЖТ увеличивается при СД 2 типа независимо от ИМТ [70, 84, 215, 387]. Белок-хемоаттрактант моноцитов-1 (МСР-1) является одним из нескольких хемокинов, которые играют ключевую роль в патогенезе атеросклероза и накоплении моноцитов в атеросклеротических бляшках [272]. Увеличение экспрессии МСР-1 наблюдается у больных ИБС как со стабильной стенокардией, так и с ИМ [5, 79]. Кроме того, уровни МСР-1 в плазме существенно связаны с тяжестью атеросклероза КА [199]. Снижение экспрессии миР-133а указывает на уменьшение ее кардиопротективного влияния. Микро-РНК-133а является одной из наиболее распространенных сердечных миР. Многочисленные исследования показали, что экспрессия миР-133а увеличивается в остром периоде ИМ, а также при ремоделировании сердца. У больных ИБС миР-133а ингибирует ангиогенез, апоптоз, фиброз, гипертрофию и воспаление, одновременно содействуя терапевтическому ремоделированию сердца, что позволяет использовать ее как для оценки прогноза, так и рассматривать с позиции возможной терапевтической мишени у данной категории больных [222, 246, 289, 320, 394].

Фенотип стабильной ИБС с МНФО и пограничными стенозами КА при выявлении значимых предикторов СРСС занял промежуточное место между фенотипом без кардиометаболических нарушений и фенотипом с СД. В модель прогнозирования СРСС у больных стабильной ИБС и МНФО с пограничными стенозами КА вошли значения коэффициента паспортный/биологический возраст

$< 1$  ( $< 0,001$ ), баллы по шкале MMSE  $> 27,5$  ( $p = 0,031$ ), миР-21  $> 34,05$  ( $p = 0,056$ ), ИМТ  $> 33,14$  ( $p = 0,039$ ), АПО А1 ( $p = 0,168$ ), миР-133а  $> 35,73$  ( $p = 0,085$ ). С помощью ROC-анализа определены наилучшие с точки зрения баланса показатели чувствительности – 94,7 % и специфичности – 75,0 % для порогового значения вероятности наличия СРСС у больных ИБС с пограничными стенозами КА и СД, равного 41,1 %. Комплексная метрика (AUC = 89,9 %) продемонстрировала хорошее качество классификации модели. Показатели миР-21  $> 34,05$ , уровень АПО А1 мг/дл и миР-133а  $> 35,73$  вошли модель прогнозирования согласно информационному критерию Акаике. Значения коэффициента паспортный/биологический возраст  $< 1$ , как говорилось ранее, отражает старения организма в целом и повышение сосудистой жесткости в частности. Баллы по шкале MMSE  $> 27,5$  соответствуют умеренным когнитивным нарушениям или их отсутствию, что, вероятно, может указывать на дополнительные механизмы развития тяжелых когнитивных нарушений у этой группы больных. Вошедший в модель прогнозирования СРСС уровень АПО А1 оказывает кардиопротективное влияние. Установлено, что АПО А1 обладает противодиабетическими свойствами. Помимо улучшения гликемического контроля за счет повышения чувствительности к инсулину, АПО А1 улучшает функцию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы за счет усиления экспрессии факторов транскрипции, которые необходимы для выживания  $\beta$ -клеток, а также для увеличения выработки и секреции инсулина в ответ на воздействие глюкозы [263]. Повышение экспрессии миР-133а указывает на возможность его кардиопротективного влияния при данном фенотипе ИБС [222, 246, 289, 320, 394], а повышение экспрессии миР-21 может способствовать индуцированию СД, эндотелиальной дисфункции и вялотекущему воспалению [259, 288, 290, 294, 304]. Кроме того, показана связь уровня миР-21 с ожирением и связанной с ним гиперинсулинемией [186].

На основании всестороннего анализа предикторов развития СРСС С. В. Недогода и соавт. (2021) предложили модель расчета сосудистого возраста при метаболическом синдроме по формуле:



$$\begin{aligned} & \text{Сосудистый возраст больных с метаболическим синдромом} = \\ & \text{ПВ} - 2,39\,467\,032\,488\,911 + 0,0\,234\,532\,551\,892\,975 \times \text{МК} + 1,28\,150\,512\,608\,881 \times \\ & \text{НОМАir} + 3,1\,558\,193\,667\,076 \times \text{СД1} + 5,18\,963\,505\,842\,041 \times \text{ИР1}, \end{aligned}$$

где ПВ – паспортный возраст, лет;

МК – уровень мочевой кислоты, мкмоль/л;

НОМАir – индекс НОМА-IR;

СД1 – наличие СД 2 типа;

ИР1 – наличие клинических маркеров инсулинорезистентности [99].

Предложенный диагностический алгоритм в первую очередь призван облегчить диагностику СРСС у пациентов с метаболическим синдромом, поскольку не требует оценки СРПВ, а включает в себя доступные диагностические показатели.

На основании всестороннего анализа предикторов развития СРСС у больных стабильной ИБС с пограничными КА нами были предложены персонифицированные алгоритмы прогнозирования СРСС в зависимости от клинического фенотипа заболевания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на достаточно высокую частоту встречаемости пациентов с ИБС и пограничными стенозами КА, информации об этой категории пациентов в литературе представлено недостаточно, в связи с чем мы предприняли попытку углубленно изучить клинические особенности данного состояния.

В проведенном исследовании участвовало 459 человек (ретроспективный этап – 258 пациентов и этап активного наблюдения – 201 пациент со стабильной ИБС с пограничными стенозами КА). Исходя из преобладающей клинικο-анамнестической картины были выделены три наиболее часто встречаемых фенотипа стабильной ИБС: фенотип стабильной ИБС с пограничными стенозами КА без МНФО и СД (186 – 40,5 %); фенотип стабильной ИБС с пограничными стенозами КА и СД (106 – 23,1 %) и фенотип стабильной ИБС и МНФО (167 – 36,4 %).

Группа больных с фенотипом стабильной ИБС с пограничными стенозами КА без МНФО и СД характеризовалась более низкой частотой АГ, более поздним возрастом манифестации АГ, большей частотой курения наряду с более редким приемом блокаторов РААС и БАБ на предшествующем амбулаторном этапе. Анализ лабораторных данных у больных этого фенотипа обнаружил более низкие значения и меньшую частоту повышения ТГ при наиболее высоких концентрациях протективного АПО А1. У пациентов с фенотипом стабильной ИБС без МНФО и СД, несмотря на отсутствие метаболических нарушений имели место высокий уровень вчСРБ и ФНО-альфа. Толщина ЭЖТ как маркера висцерального ожирения была достоверно ниже по сравнению с другими группами. Результаты ультразвуковой доплерографии сонных артерий обнаружили более низкие значения толщины КИМ в данной группе, а также более высокую частоту гемодинамически незначимых стенозов БЦА.

Больные с фенотипом стабильной ИБС и СД с пограничными стенозами КА характеризовались более высокой частотой перенесенного Q-негативного ИМ, более высоким функциональным классом стенокардии, более высоким баллом по

результатам сцинтиграфии миокарда, большей частотой МФА. Изменения липидного спектра выражались наиболее высокими значениями ОХС, наибольшей частоте гипертриглицеридемии и наиболее низким уровнем АПО В. Данный фенотип пациентов отличался наибольшей выраженностью противовоспалительных маркеров, что проявлялось самым высоким уровнем и наивысшей частотой повышения ИЛ-10. Несмотря на это, фенотип стабильной ИБС и СД отличался наиболее высокой тЭЖТ.

У больных с фенотипом стабильной ИБС с пограничными стенозами КА и МНФО без СД в более молодом возрасте развивался ИМ, чаще пациентов с другими фенотипами снижался антиатерогенный АПО А1.

У больных с различными клиническими фенотипам ИБС с пограничными стенозами КА проведена оценка поражения коронарного русла, изучена экспрессия отдельных видов микро-РНК, ответственных за развитие ССЗ, изучен когнитивный статус, выявивший у пациентов с ИБС и СД наибольший средний балл депрессии и наибольшую частоту субклинической депрессии.

Проведена оценка биологического возраста пациентов и его соотношения с паспортным, а также осуществлена оценка частоты СРСС, оказавшаяся наибольшей также у больных с сочетанием ИБС и СД.

С целью выявления более тонких особенностей клинико-биохимической картины каждого из выявленных фенотипов, были оценены корреляционные взаимосвязи и построены модели однофакторной и много факторной регрессии большинства изучавшихся параметров, в первую очередь – тЭЖТ, микро-РНК, ОДТ, то есть показателей, не входящих в рутинную практику обследования больных ИБС. Одним из результатов использованной модели многофакторной регрессии явился алгоритм персонифицированного прогнозирования СРСС у больных ИБС с пограничными стенозами КА при различных клинических фенотипах.

Разностороннее изучение трех наиболее часто встречаемых клиническим фенотипов стабильной ИБС с пограничными стенозами КА обнаружило разнообразные и порой неожиданные особенности их течения. Фенотип

стабильной ИБС без ожирения и СД, несмотря на отсутствие сопутствующей кардиометаболической патологии отличался выраженной провоспалительной активностью, в то время, как фенотип стабильной ИБС с СД, наоборот отличался преобладанием кардиопротективных маркеров системного воспаления, хотя это не освободило его «носителей» от наиболее частых когнитивных нарушений и наибольшей частоты СРСС. Фенотип стабильной ИБС с МНФО с пограничными стенозами КА по своим клиническим и лабораторным характеристикам занял скорее промежуточное место между фенотипами стабильной ИБС без ожирения и СД и стабильной ИБС и СД.

Проведенное исследование еще раз подтверждает серьезность и мультифокальность патологического процесса при ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий, и как следствие – возможность неблагоприятных исходов и необходимость тщательного подхода к ведению данных пациентов.

## ВЫВОДЫ

1. Ретроспективный анализ историй болезни пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца выявил у 18,7 % из них пограничные стенозы коронарных артерий с наиболее частыми клиническими фенотипами стабильной ишемической болезни сердца без сахарного диабета и ожирения (44,6 %), стабильной ишемической болезни сердца с сахарным диабетом 2 типа (21,3 %) и стабильной ишемической болезни сердца с метаболически нездоровым фенотипом ожирения (34,1 %).

2. Пациенты со стабильной ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом 2 типа отличались более длительным анамнезом артериальной гипертензии и более тяжелым клиническим течением ишемической болезни сердца, подтвержденным данными сцинтиграфии миокарда.

3. При отсутствии значимых различий между группами в частоте повышения значений холестерина липопротеинов низкой плотности у пациентов с фенотипом стабильной ишемической болезни сердца и сахарным диабетом имели место более частое повышение значений триглицеридов и наиболее низкий уровень проатерогенного аполипопротеина В, что, очевидно, связано с более частым приемом статинов.

4. У больных стабильной ишемической болезнью сердца без ожирения и сахарного диабета были наибольшие значения провоспалительных показателей высоко чувствительного С-реактивного белка и фактора некроза опухоли-альфа, а у больных ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом 2 типа были наибольшие значения и частота повышения интерлейкина-10 и уровня фактора роста эндотелия сосудов, при наименьшей концентрации моноцитарного хемоаттрактантного белка-1; группы с различными клиническими фенотипами значимо не различались по концентрации цистатина С и N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида.

5. Толщина эпикардальной жировой ткани была больше ( $p < 0,001$ ) у больных с фенотипом ишемической болезни сердца и сахарным диабетом, частота

увеличения ее значений (35,3 %) не различалась между фенотипами; толщина эпикардальной жировой ткани коррелировала с возрастом пациентов, возрастом манифестации артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца; регрессионный анализ и построение многофакторной модели выявили значимые предикторы увеличения толщины эпикардальной жировой ткани у больных с различными клиническими фенотипами.

6. Наиболее высокая экспрессия микро-РНК-208a ( $p < 0,001$ ) обнаружена в группе больных с фенотипом ишемической болезни сердца и метаболически нездоровым фенотипом ожирения при наличии у больных всех фенотипов множественных корреляционных взаимосвязей различных микро-РНК.

7. Пациенты различных фенотипов ишемической болезни сердца с пограничными стенозами коронарных артерий значимо не различались по частоте однососудистого, двухсосудистого и многососудистого поражения по данным коронароангиографии, равно как по среднему уровню стеноза. Частота мультифокального атеросклероза была значимо выше у больных с фенотипами ишемической болезни сердца и сахарным диабетом (88,2 %) и ишемической болезни сердца и метаболически нездоровым фенотипом ожирения без сахарного диабета (84,8 %) в сравнении с больными ишемической болезнью сердца без сахарного диабета и ожирения (67,6 %); значимыми предикторами мультифокального атеросклероза у больных различных фенотипов оказались возраст, количество пораженных коронарных артерий, высоко чувствительный С-реактивный белок, значения систолического артериального давления и диастолического артериального давления.

8. Фенотип больных стабильной ишемической болезни сердца с сахарным диабетом характеризовался максимальным средним баллом депрессии по госпитальной шкале тревоги и депрессии (6,00) при среднем балле 4,00 у пациентов двух других фенотипов и наиболее частым наличием субклинической депрессии (21,6 %) при ее частоте 7,0 % у пациентов с фенотипом стабильной ишемической болезни сердца без сахарного диабета и ожирения ( $p = 0,028$ ) и 16,5 % у пациентов с фенотипом стабильной ишемической болезни сердца с

метаболически нездоровым фенотипом ожирения ( $p = 0,494$ ).

9. Наиболее выраженные показатели сосудистой жесткости, наибольшая частота укорочения теломер, наименьшие значения коэффициента «паспортный/биологический» возраст и наибольшая частота его значений  $< 1$ , свидетельствующая о преобладании биологического возраста над паспортным присущи пациентам с фенотипом стабильной ишемической болезни сердца и сахарным диабетом.

10. Частота обнаружения синдрома раннего сосудистого старения среди пациентов с фенотипом стабильной ишемической болезни сердца и сахарным диабетом (68,6 %) значимо выше, чем у пациентов с фенотипом стабильной ишемической болезни сердца без сахарного диабета и ожирения (46,5 %;  $p = 0,017$ ) и пациентов с фенотипом стабильной ишемической болезни сердца и метаболически нездоровым фенотипом ожирения (48,1 %;  $p = 0,030$ ); сформулированы персонифицированные алгоритмы прогнозирования синдрома раннего сосудистого старения при различных клинических фенотипах стабильной ишемической болезни сердца с пограничными стенозами коронарных артерий.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется определять клинический фенотип у больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий для оценки системного воспаления и метаболических нарушений.

2. Рекомендуется оценивать толщину эпикардальной жировой ткани с помощью эхокардиографии в В-режиме, особенно у пациентов с ранней манифестацией артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца и в зависимости от выявленного клинического фенотипа и предикторов ее увеличения осуществлять профилактические мероприятия.

3. Рекомендуется оценивать возраст, количество пораженных коронарных артерий, уровень высоко чувствительного С-реактивного белка, цифры артериального давления для выявления мультифокального атеросклероза независимо от клинического фенотипа и состояние сосудов других артериальных бассейнов для выявления мультифокального атеросклероза, особенно у пациентов с клиническим фенотипом стабильной ишемической болезни сердца и сахарным диабетом с пограничными стенозами коронарных артерий.

4. Рекомендуется оценивать состояние когнитивных функций с помощью мини шкалы оценки ментального состояния (MMSE), наличие и выраженность симптомов тревоги и депрессии с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) особенно у пациентов с клиническим фенотипом стабильной ишемической болезни сердца и сахарным диабетом.

5. Рекомендуется определять сосудистую жесткость с помощью оценки показателей скорости распространения пульсовой волны, сердечно-лодыжечного сосудистого индекса, а также коэффициент «паспортный/биологический возраст» как диагностические критерии синдрома раннего сосудистого старения и использовать алгоритм его прогнозирования в зависимости от клинического фенотипа.



## ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

В процессе проведения исследования был выявлен ряд ограничений.

Не было проведено сравнение с больными стабильной ИБС с гемодинамически значимыми поражениями КА и микроциркуляторной формой ИБС (INOCA).

Не изучался социально-экономический статус пациентов.

Не проводилось долгосрочное наблюдение за пациентами.

Не определялся фракционный резерв коронарного кровотока.

Ограниченное количество мРНК, включенных в исследование, вряд ли характеризует весь спектр изменений данных показателей.

Не определялась теломеразная активность, которая могла бы дополнить данные, полученные при измерении относительной длины теломер и касающихся диагностических критериев СРСС.

Данные ограничения во многом обусловлены объективными обстоятельствами, и в дальнейшей работе мы, безусловно, предпримем попытки расширения спектра исследований.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

|        |                                               |
|--------|-----------------------------------------------|
| АГ     | артериальная гипертония                       |
| АВ     | Атриовентрикулярная                           |
| АД     | артериальное давление                         |
| АЛТ    | Аланинаминотрансфераза                        |
| АПО А1 | аполипопротеин А 1                            |
| АПО В  | аполипопротеин В                              |
| АСТ    | Аспартатаминотрансфераза                      |
| АСБ    | атеросклеротическая бляшка                    |
| БАБ    | бета-адреноблокаторы                          |
| БМКК   | блокаторы медленных кальевых каналов          |
| БЦА    | брахиоцефальные артерии                       |
| ВОЗ    | Всемирная организация здравоохранения         |
| вчСРБ  | высоко чувствительный С-реактивный белок      |
| ДАД    | диастолическое артериальное давление          |
| ДИ     | доверительный интервал                        |
| ДТ     | длина теломер                                 |
| ЕОК    | Европейское общество кардиологов              |
| ЗСЛЖ   | задняя стенка левого желудочка                |
| ИА     | индекс аугментации                            |
| иАПФ   | ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента |
| ИНГКТ2 | ингибитор натрий-глюкозного ко-транспортера 2 |
| ИБС    | ишемическая болезнь сердца                    |
| ИВО    | индекс висцерального ожирения                 |
| ИЛ-1   | интерлейкин-1                                 |
| ИЛ-6   | интерлейкин-6                                 |
| ИЛ-8   | интерлейкин-8                                 |
| ИЛ-10  | интерлейкин-10                                |
| 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                     |
| КН       | когнитивные нарушения                     |
| КДР      | конечный диастолический размер            |
| КШ       | коронарное шунтирование                   |
| ЛЖ       | левый желудочек                           |
| ЛКА      | левая коронарная артерия                  |
| ЛПВП     | липопротеиды высокой плотности            |
| ЛПНП     | липопротеиды низкой плотности             |
| ЛПИ      | лодыжечно-плечевой индекс                 |
| МЖП      | межжелудочковая перегородка               |
| ММП      | матричная металлопротеиназа               |
| ММП-9    | матричная металлопротеиназа-9             |
| МЗФО     | метаболически здоровый фенотип ожирения   |
| МНФО     | метаболически нездоровый фенотип ожирения |
| миР      | микро-РНК                                 |
| миР-21   | микро-РНК-21                              |
| миР-133a | микро-РНК-133a                            |
| миР-208a | микро-РНК-208a                            |
| миР-499a | микро-РНК-499a                            |
| МФА      | мультифокальный атеросклероз              |
| ОА       | огибающая артерия                         |
| ОКС      | острый коронарный синдром                 |
| ОСА      | общая сонная артерия                      |
| ОДТ      | относительная длина теломер               |
| ОХС      | общий холестерин                          |

|              |                                            |
|--------------|--------------------------------------------|
| ОНМК         | острое нарушение мозгового кровообращения  |
| ОШ           | отношение шансов                           |
| ПБПНПГ       | полная блокада правой ножки пучка Гиса     |
| ПБЛНПГ       | полная блокада левой ножки пучка Гиса      |
| ПЖ           | правый желудочек                           |
| ПИКС         | постинфарктный кардиосклероз               |
| ПКА          | правая коронарная артерия                  |
| ПНА          | передняя нисходящая артерия                |
| ПЦР          | полимеразная цепная реакция                |
| РААС         | ренин-ангиотензин-альдостероновая система  |
| СА           | сонные артерии                             |
| САД          | систолическое артериальное давление        |
| СД           | сахарный диабет                            |
| СЛСИ         | сердечно-лодыжечный сосудистый индекс      |
| СРПВ         | скорость распространения пульсовой волны   |
| СРСС         | синдром раннего сосудистого старения       |
| ССЗ          | сердечно-сосудистые заболевания            |
| ССО          | сердечно-сосудистые осложнения             |
| ССР          | сердечно-сосудистый риск                   |
| ТГ           | Триглицериды                               |
| ТКИМ         | толщина комплекса интима-медиа             |
| тЭЖТ         | толщина эпикардимальной жировой ткани      |
| ФВ           | фракция выброса                            |
| ФК           | функциональный класс                       |
| ФКГ          | Фонокардиография                           |
| ФНО $\alpha$ | фактор некроза опухоли-альфа               |
| ФРК          | фракционный резерв кровотока               |
| ХБП          | хроническая болезнь почек                  |
| ХКС          | хронические коронарные синдромы            |
| ХС ЛПВП      | холестерин липопротеидов высокой плотности |

|          |                                                                                                                      |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ХС ЛПНП  | холестерин липопротеины низкой плотности                                                                             |
| ХСН      | хроническая сердечная недостаточность                                                                                |
| ЧСС      | частота сердечных сокращений                                                                                         |
| ЭЖТ      | эпикардальная жировая ткань                                                                                          |
| ЭКГ      | Электрокардиография эхокардиография                                                                                  |
| ЭХО-КГ   | Эхокардиография                                                                                                      |
| HADS     | Hospital Anxiety and Depression Scale<br>Госпитальная шкала тревоги и депрессии                                      |
| NTproBNP | N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide<br>N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида |
| MCP 1    | Monocyte chemoattractant protein 1<br>Моноцитарный хемоаттрактантный белок 1                                         |
| MMSE     | mini–mental state examination<br>мини шкала оценки ментального состояния                                             |
| VEGF     | Vascular endothelial growth factor<br>Факторы роста эндотелия сосудов                                                |

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Алшибая, М. Д. Мультифокальный атеросклероз у больного с полиморбидностью: взгляд кардиохирурга. Клинический случай и историческая справка / М. Д. Алшибая // Креативная кардиология. – 2021. – Т. 15, № 4. – С. 534–546. DOI: 10.24022/1997-3187-2021-15-4-534-546
2. Антигипертензивная терапия: возможность управления процессами репликативного клеточного старения / Е. Н. Дудинская, Л. В. Мачехина, К. А. Ерусланова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 3S. – С. 3974. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3974
3. Антонова, К. В. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом. Роль кобаламина / К. В. Антонова, М. М. Танашян // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2022. – Т. 11, № 4. – С. 60–69. DOI: 10.33029/2304-9529-2022-11- 4-60-69
4. Артериальная жесткость и «сосудистое старение» во взаимосвязи с коагулогическими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, показателями липидного и углеводного обмена в популяции взрослого населения Томска по данным исследования ЭССЕ-РФ / А. Р. Заирова, А. Н. Рогоза, А. Б. Добровольский [и др.] // Кардиологический вестник. – 2018. – Т. 13, № 1. – С. 5–15.
5. Ассоциация факторов эндотелиальной дисфункции с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях / Ю. И. Рагино, Е. В. Стрюкова, И. С. Мурашов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 5. – С. 26–29. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-5-26-29
6. Бадалбаева, Н. М. Нарушение липидного обмена как фактор раннего сосудистого старения / Н. М. Бадалбаева // Экономика и социум. – 2022. – Т. 12, № 103-2. – С. 255–260
7. Барбараш, О. Л. Управление риском развития ишемических событий у пациентов с мультифокальным атеросклерозом и сахарным диабетом 2-го типа /

О. Л. Барбараш, В. В. Кашталап // Атеротромбоз. – 2020. – № 1. – С. 34–44. DOI: 10.21518/2307-1109-2020-1-34-44

8. Безденежных, Н. А. Пациент с сахарным диабетом и реваскуляризация миокарда с позиций доказательной медицины: взгляд кардиолога. Часть 1 / Н. А. Безденежных, А. Н. Сумин, О. Л. Барбараш // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 4, № 144. – С. 105–113. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-4-105-113

9. Биологический возраст сосудов и его связь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний / А. А. Акопян, И. Д. Стражеско, В. Г. Кляшторный, Я. А. Орлова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № 1. – С. 12–18. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-2877

10. Бойцов, С. А. Сердечно-сосудистые заболевания и когнитивные нарушения / С. А. Бойцов, И. В. Самородская // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2022. – Т. 122, № 7. – С. 7–13.

11. Бокерия, Л. А. Клиническая кардиология: диагностика и лечение. В 3 т. / Л. А. Бокерия, Е. З. Голухова (ред). – М. : изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева, 2011. – 662 с. – ISBN: 978-5-7982-0278-2, 978-5-7982-0279-9, 978-5-7982-0280-5.

12. Валидация русскоязычной версии Госпитальной шкалы тревоги и депрессии в общей популяции / М. А. Морозова, С. С. Потанин, А. Г. Бенишвили [др.] // Профилактическая медицина. – 2023. – Т. 26, № 4. – С. 7–14. DOI: 10.17116/profmed2023260417

13. Ван, Ч. Особенности атеросклеротического поражения коронарного русла у больных сахарным диабетом с острым инфарктом миокарда молодого и среднего возраста / Ч. Ван, Т. И. Макеева // Актуальные проблемы медицины. – 2021. – Т. 44, № 4. – С. 383–403. DOI: 10.52575/2687-0940-2021-44-4-383-403

14. Великий, Д. А. МикроРНК: роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, перспективы клинического применения / Д. А. Великий, О. Е. Гичкун, А. О. Шевченко // Клиническая лабораторная диагностика. – 2018. – Т. 63, № 7. – С. 403–409. DOI: 10.18821/0869-2084-2018-63-7-403-409

15. Взаимосвязь объема периваскулярной жировой ткани и состояния сосудистой стенки / В. И. Подзолков, А. Е. Брагина, К. К. Осадчий [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 7. – С. 2993
16. Взаимосвязь факторов кардиоваскулярного риска и маркеров сердечно-сосудистого старения / А. А. Обрезан, Е. К. Сережина, Р. К. Кантемирова [и др.] // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2023. – Т. 11, № 3. – С. 30–42. DOI: 10.33029/2309-1908-2023-11-3-30-42
17. Взаимосвязь эпикардальной жировой ткани и метаболического синдрома / И. А. Мустафина, А. А. Долганов, М. А. Кутлубаев, Н. Ш. Загидуллин // Артериальная гипертензия. – 2023. – Т. 29, № 2. – С. 186–193. DOI: 10.18705/1607-419X-2023-29-2-186-193
18. Взаимосвязь эпикардальной жировой ткани и прогноза сердечно-сосудистых событий / Д. В. Лосик, Н. А. Никитин, С. М. Минин [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2021. – Т. 14, № 4. – С. :253-258.
19. Висцеральное ожирение как глобальный фактор сердечно-сосудистого риска / Г. А. Чумакова, Т. Ю. Кузнецова, М. А. Дружилов, Н. Г. Веселовская // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 5. – С. 7–14. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-5-7-14\
20. Вклад маркеров воспаления и ишемической болезни сердца в общую и сердечно-сосудистую смертность у пожилых жителей мегаполиса (данные исследования SAHR) / С. А. Шальнова, С. Е. Евстифеева, А. Д. Деев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2015. – Т. 6, № 122. – С. 7–13. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-06-7-13
21. Влияние висцерального ожирения на когнитивные функции у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование / Ю. В. Чугунова, Г. А. Чумакова, П. А. Ермолин, А. С. Баранов // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 4. – С. 19–24. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-4-19-24
22. ВОЗ публикует статистику о ведущих причинах смертности и инвалидности во всем мире за период 2000–2019 гг. (в сокращении) // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2020. – Т. 19, № 6. – С. 47.



23. ВОЗ. Сердечно-сосудистые заболевания. 17 мая 2017 г. [Электронный ресурс]. – URL:[https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/details/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/details/cardiovascular-diseases-(cvds))
24. Волкова, М. В. Современные биомаркеры окислительного стресса, оцениваемые методом иммуноферментного анализа / М. В. Волкова, Ю. И. Рагино // Атеросклероз. – 2021. – Т. 17, № 4. – С. 79–92. DOI: 10.52727/2078-256X-2021-17-4-79-92
25. Гарганеева, Н. П. Психосоциальные факторы, тревожные и депрессивные расстройства у пациентов с ишемической болезнью сердца: проблемы коморбидности и прогнозирования / Н. П. Гарганеева, Н. А. Корнетов, М. Ф. Белокрылова // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 9. – 4040. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4040
26. Гендерные особенности когнитивных функций, оцененных шкалами MMSE и MoCA, у пациентов с ишемической болезнью сердца / И. В. Тарасова, О. А. Трубникова, А. С. Соснина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 2. – С. 4194. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4194
27. Глущенко, В. А. Сердечно-сосудистая заболеваемость – одна из важнейших проблем здравоохранения / В. А. Глущенко, Е. К. Иркиенко // Медицина и организация здравоохранения. – 2019. – Т. 4, № 1. – С. 56–63.
28. Гордиенко, А. В. Начальный атеросклероз: факторы риска, диагностика, профилактика, лечение / А. В. Гордиенко, Д. Ю. Сердюков. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2020. – 119 с. ISBN 978-5-299-01072-5
29. Гумерова, В. Е. Параметры артериальной жесткости у пациентов с артериальной гипертензией при наличии и отсутствии субклинического каротидного атеросклероза / В. Е. Гумерова, С. А. Сайганов, В. В. Гомонова // Артериальная гипертензия. – 2021. – Т. 27, № 4. – С. 427–435. DOI: 10.18705/1607-419x-2021-27-4-427-435
30. Гуревич, М. А. Сахарный диабет и заболевания сердечно-сосудистой системы / М. А. Гуревич // РМЖ. – 2017. – № 20. – С. 1490–1494.

31. Два подхода к построению моделей прогноза риска прогрессирующего атеросклероза / Н. Г. Ложкина, Ю. Е. Воскобойников, В. Н. Копылов [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2023. – Т. 38, № 2. – С. 89–97. DOI: 10.29001/2073-8552-2023-38-2-89-97
32. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации) / Г. П. Арутюнов, С. Л. Бабак, Ю. А. Васюк [и др.]. – Санкт-Петербург, 2017. – 164 с.
33. Длина теломеров как биомаркер риска сердечнососудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца / Н. А. Дорошук, В. З. Ланкин, А. К. Тихазе [и др.] // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93, № 1. – С. 20–24. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200588
34. Драпкина, О. М. Геропротективные свойства статинов: влияние на активность теломеразы и длину теломер / О. М. Драпкина, Р. Н. Шепель // Атеросклероз и дислипидемия. – 2017. – № 2. – С. 68–73.
35. Драпкина, О. М. Длина теломер и атеросклероз / О. М. Драпкина, Р. Н. Шепель // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 9. – С. 84–89. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-9-84-89
36. Драпкина, О. М. Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов – вопрос приемлемости для первичного звена здравоохранения в Российской Федерации / О. М. Драпкина, И. В. Самородская, В. Н. Ларина // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 4. – С. 130–132. DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n1000
37. Дружилов, М. А. Висцеральное ожирение как фактор риска раннего сосудистого старения / М. А. Дружилов, Т. Ю. Кузнецова // Кардиология. – 2016. – Т. 2, № 56. – С. 52–56. DOI: 10.18565/cardio.2016.2.52-56
38. Екушева, Е. В. Когнитивные нарушения – актуальная междисциплинарная проблема / Е. В. Екушева // РМЖ. – 2018. – Т. 12, № 1. – С. 32–37.
39. Екушева, Е. В. Пациент с ожирением: фокус на когнитивное здоровье / Е. В. Екушева, Ф. Х. Дзгоева, К. П. Тужиков // РМЖ. – 2023. – № 3. – С. 21–24.

40. Журавлева, Л. В., Особенности поражения коронарных артерий, проблемы рестенозирования после процедур реваскуляризации у больных с сахарным диабетом 2 типа / Л. В. Журавлева, И. В. Кузнецов, Н. А. Лопина // Therapia. – 2015. – Т. 9, № 101. – С. 8–13.

41. Значимость маркеров воспаления у пациентов с коронарной микроваскулярной дисфункцией на фоне необструктивного поражения коронарных артерий / К. В. Копьева, А. Н. Мальцева, А. В. Мочула [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 6. – С. 5399. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5399

42. Иванов, В. А. Алгоритм принятия решения при выявлении пограничных поражений коронарного русла / В. А. Иванов, С. А. Белякин, С. П. Витязев // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2013. – Т. 7, № 3. – С. 109–113.

43. Изучение информированности о факторах риска и отношения к здоровью больных ишемической болезнью сердца. Новая технология «реабилитационное консультирование» – первый опыт применения / М. Г. Бубнова, Д. М. Аронов, Н. К. Новикова [и др.] // Профилактическая медицина. – 2019. – Т. 22, № 4. – 114–123.

44. Инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий: современные подходы к диагностики и лечению / Ч. Х. Хоанг, П. В. Лазарев, В. В. Майсков [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т. 15, № 6. – С. 881–891. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-6-881-891

45. Исследование фактора роста эндотелия сосудов у пациентов с ИБС, которым выполняется операция коронарного шунтирования / Ю. Л. Шевченко, Г. Г. Борщев, В. С. Фомина, К. Ф. Ким // Гены&Клетки. – 2019. – Т. XIV, № 1. – С. 68–71.

46. Ишемические болезни сердца: анализ медицинских свидетельств о смерти / И. В. Самородская, Т. К. Чернявская, Е. П. Какорина, В. Ю. Семенов // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 1. – С. 4637. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4637

47. Кардиоваскулярная профилактика 2017 Российские национальные рекомендации / Российское кардиологическое общество. Национальное общество профилактической кардиологии. Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний / С. А. Бойцов, Н. В. Погосова М. Г. Бубнова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 6. – С. 7–122. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122

48. Кардиоваскулярная профилактика 2022 Российские национальные рекомендации / С. А. Бойцов, Н. В. Погосова, А. А. Аншелес [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 5. – С. 116–250. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5452

49. Картографический анализ показателей заболеваемости и смертности от болезней системы кровообращения населения Российской Федерации (2010–2019 гг.) / О. В. Шарапова, Д. И. Кича, Л. И. Герасимова [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2022. – Т. 11, № 1. – С. 56–68. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-1-56-68

50. Клинические рекомендации. Ожирение (лишний, избыточный вес, увеличение массы тела) – 2020 (17.02.2021). – Протоколы, руководства лечения. – Утверждены Минздравом РФ. – 31 с.

51. Клинический регистр по изучению популяции пациентов с выявленным мультифокальным атеросклерозом на территории Российской Федерации и стран Евразии – КАММА / Т. И. Батлук, Е. И. Тарловская, Г. П. Арутюнов [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2023. – Т. 12, № 2. – С. 6–13. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-2-6-13

52. Кобалава, Ж. Д. Теломеры и артериальная гипертензия: патофизиология и клинические перспективы / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 6. – С. 77–84. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-6-77–84

53. Когнитивные нарушения у лиц с избыточной массой тела и ожирением / И. А. Черевикова, Н. А. Мясищев, В. М. Поляков, Л. В. Рычкова //

Acta biomedica scientifica. – 2021. – Vol. 6, N 3. – 163–173. DOI: 10.29413/abs.2021–6.3.17

54. Кожокаръ, К. Г. Влияние психосоциальных факторов на развитие ишемической болезни сердца и острого коронарного синдрома / К. Г. Кожокаръ, И. А. Урванцева, К. Ю. Николаев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 58–62. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-3-58-62

55. Концепция сосудистого возраста: какой инструмент для оценки выбрать в клинической практике? / О. П. Ротарь, А. С. Алиева, М. А. Бояринова [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 2. – С. 45–53. DOI: 10.18087/cardio.2019.2.10229

56. Маркеры фиброза сосудистой стенки ММП-9 и TIMP-1 у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа и без него / Ю. Н. Беленков, Е. В. Привалова, А. О. Юсупова, А. В. Жито // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 5. – С. 61–66.

57. Метаболический синдром, риск общей и сердечно-сосудистой смертности по данным четырнадцатилетнего проспективного когортного исследования в Сибири / Г. И. Симонова, С. В. Мустафина, О. Д. Рымар [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 6. – С. 3821. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3821

58. Микро-РНК в диагностике и лечении ишемической болезни сердца / И. Ф. Гареев, О. А. Бейлерли, Э. Р. Хасанова, А. Т. Бейлерли // Медицинский вестник Башкортостана. – 2019. – Т. 14, № 3 (81). – С. 68–72.

59. Мироненко, С. П. Патофизиологические предпосылки к рецидиву стенокардии у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования и показания к реоперации / С. П. Мироненко, А. М. Чернявский, С. И. Щаднева // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2006. – № 1. – С. 62–66.

60. Миронова, О. Ю. Микро-РНК: взгляд клинициста на состояние проблемы. Часть 1. История вопроса / О. Ю. Миронова, М. В. Бердышева,

Е. М. Елфимова // Евразийский кардиологический журнал. – 2023. – № 1. – С. 100–107. DOI: 10.38109/2225-1685-2023-1-100-107

61. Михель, Н. Д. Психодинамические и когнитивные изменения у пациентов с ишемической болезнью сердца / Н. Д. Михель, Е. Н. Корсунова, И. М. Соколов // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=17403>

62. Мультифокальный атеросклероз: фокус на профилактике развития ишемических событий / А. Г. Арутюнов, Т. И. Батлук, Р. А. Башкинов, М. А. Трубникова // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 12. – С. 163–170. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4808

63. Наджафов, Р. Н. Взаимосвязь между сосудистым возрастом и сердечно-сосудистыми заболеваниями, связанными с атеросклерозом / Р. Н. Наджафов // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 6. – С. 4540. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4540

64. Новиков, В. И. Антиагреганты при сахарном диабете: современные подходы и перспективы профилактики ишемической болезни сердца / В. И. Новиков, К. Ю. Новиков // Consilium Medicum. – 2018. – № 4. – С. 16–23. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.4.16-23

65. Новикова, Е. А. Связь тандемного повтора 48bp VNTR гена DRD4 с избыточной массой тела/ожирением (обзор литературы) / Е. А. Новикова, Т. А. Баирова, Л. В. Рычкова // Acta biomedica scientifica. – 2017. – Т. 2, № 5. – С. 63–68. DOI: 10.12737/article\_59e85bc95a4e77.95444674

66. Ожирение в российской популяции — распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний / Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова, А. Д. Деев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 6. – С. 123–130. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130

67. Определение пороговых значений моментального резерва кровотока при оценке функциональной значимости стенозов коронарных артерий пограничной степени тяжести с использованием неинвазивных методов

верификации ишемии миокарда в качестве стандартв / Д. И. Даренский, В. В. Грамович, Е. А. Жарова [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2016. – № 4. – С. 34–41.

68. Особенности ассоциации ультразвуковых, гемодинамических и биохимических показателей атеросклероза сонных и коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца / В. Я. Поляков, А. А. Старичкова, Ю. А. Николаев [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2021. – Т. 41, № 5. – С. 83–88. DOI: 10.18699/SSMJ20210511

69. Останина, Ю. О. Мультифокальный атеросклероз и маркеры сосудистого старения у больных ишемической болезнью сердца различных возрастных групп : специальность 14.01.05 «Кардиология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Останина Юлия Олеговна; Новосибирский государственный медицинский университет. – Новосибирск, 2018. – 134 с. – Библиогр. С. 108–132. – Текст : непосредственный.

70. Отт, А. В. Эпикардальное ожирение как один из основных критериев метаболически тучного фенотипа ожирения и предикторов субклинического атеросклероза / А. В. Отт, Г. А. Чумакова // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 21–28. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-21-28

71. 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.

72. Патогенетические механизмы формирования коморбидности при ишемической болезни сердца: Атеросклероз, почечная дисфункция и минерально-костные нарушения / О. Л. Барбараш, М. В. Звыкова, О. Н. Хрячкова [и др.]. – Новосибирск : Наука, 2019. – 229 с.

73. Пациент с сахарным диабетом и реваскуляризация миокарда с позиций доказательной медицины: взгляд кардиолога. Часть 2 / Н. А. Безденежных, А. Н. Сумин, О. Л. Барбараш [и др.] // Российский

кардиологический журнал. – 2017. – Т. 5, № 145. – С. 146–152.  
DOI: 10.15829/1560-4071-2017-5-146-152

74. Потенциальная роль провоспалительных цитокинов в развитии тревожно-депрессивных расстройств больных ишемической болезнью сердца / С. Н. Козлова, А. Голубев, Ю. Крылова [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15, № 4. – 497–501. DOI: 10.18705/1607-419X-2009-15-4-497-501

75. Предикторы прогрессирования мультифокального атеросклероза у пациентов, перенесших инфаркт миокарда / Д. Ю. Седых, А. Н. Казанцев, Р. С. Тарасов [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 5. – С. 36–44.

76. Провоспалительные цитокины у больных с острым инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких / А. В. Наумов, Т. В. Прокофьева, О. С. Полунина [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2020. – Т. 11, № 3. – С. 40–47. DOI: 10.21886/2219-8075-2020-11-3-40-47

77. Прудников, А. Р. Мультифокальный атеросклероз - один из главных факторов риска, ускоряющий развитие острых сердечно-сосудистых событий/ А. Р. Прудников, А. Н. Щупакова // Медицинский академический журнал. – 2018. – Т. 18, № 2. – С. 29–42. DOI: 10.17816/MAJ18229-42.

78. Психосоциальные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: гендерные различия и 22-летняя динамика среди населения Сибири (Программы ВОЗ «MONICA-психосоциальная», НАРПЕЕ) / Гафаров В. В., Гагулин И. В., Гафарова А. В. [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 1. – С. 15–24. DOI: 10.26442/00403660.2020.01.000249

79. Рагино, Ю. И. Нестабильность атеросклеротической бляшки и ее лабораторные биохимические маркеры / Ю. И. Рагино. – Новосибирск : Наука, 2019. – 120 с.

80. Раннее сосудистое старение: распространенность и предикторы в российской популяции / Н. А. Солдатенкова, А. В. Орлов, О. П. Ротарь [и др.] // Клиническая медицина. – 2016. – Т. 2, № 44. – С. 22–28.



81. Распространенность и клиническая значимость мультифокального атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца / О. Л. Барбараш, М. В. Зыков, В. В. Кашталап, Л. С. Барбараш // Кардиология. – 2011. – Т. 51, № 8. – С. 66–71.

82. Распространенность ишемической болезни сердца (по эпидемиологическим критериям) и ее ассоциации с липидными и нелипидными факторами риска в популяции 25–45 лет Новосибирска / Ю. И. Рагино, Н. А. Кузьминых Л. В. Щербакова [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2019. – Т. 24, № 6. – С. 78–84.

83. Распространенность нарушений углеводного обмена и ассоциация с сердечно-сосудистыми заболеваниями в крупном сибирском регионе / В. В. Шабалин, Ю. И. Гринштейн, Р. Р. Руф [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 5. – С. 4992. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4992

84. Рашидова, М. А. Роль некоторых цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18, ИЛ-22, ФНО-А) в генезе ожирения / М. А. Рашидова, М. А. Даренская, Л. И. Колесникова // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 6-2. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32339> (дата обращения: 16.08.2023).

85. Резистентная и рефрактерная артериальные гипертонии: сходства и различия, новые подходы к диагностике и лечению / А. В. Аксенова, Т. Е. Есаулова, О. А. Сивакова, И. Е. Чазова // Системные гипертензии. – 2018. – Т. 15, № 3. – С. 11–13. DOI: 10.26442/2075-082x\_2018.3.11-13

86. Рекомендации ESC 2019 по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома / Juhani Knuuti, William Wijns, Antti Saraste; Рабочая группа Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 2. – С. 119–180

87. Роль впервые выявленного сахарного диабета в формировании неблагоприятного госпитального прогноза коронарного шунтирования /

А. Н. Сумин, Н. А. Безденежных, А. В. Безденежных [и др.] // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21, № 5. – С. 344–355. DOI: 10.14341/DM9585

88. Роль дисфункции эндотелия в формировании когнитивных нарушений / М. А. Хорева, Е. Н. Воробьева, Г. И. Шумахер [и др.] // Атеросклероз. – 2020. – Т. 16, № 1. – С. 22–27. DOI: 10.15372/ater20200104

89. Роль количественной эхокардиографической оценки эпикардальной жировой ткани у пациентов с ожирением в клинической практике / Т. Ю. Кузнецова, Г. А. Чумакова, М. А. Дружилов, Н. Г. Веселовская // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 4, № 144. – С. 81–87. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-4-81-87

90. Роль малых некодирующих РНК в патогенезе атеросклероза коронарных артерий / Е. А. Полякова, М. И. Зарайский, О. А. Беркович [и др.] // Трансляционная медицина. – 2018. – Т. 5, № 3. – С. 5–14. DOI: 10.18705/2311-4495-2018-5-3-5-14

91. Роль цистатина С в прогнозировании риска развития неблагоприятных исходов коронарного шунтирования в госпитальном периоде / К. С. Шафранская, В. В. Кашталап, А. А. Кузьмина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 3. – С. 45–50. DOI: 10.15829/1560-4071-2013-3-45-50

92. Роль эпикардальной жировой ткани в развитии сердечно-сосудистых заболеваний / И. А. Мустафина, В. А. Ионин, А. А. Долганов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 1S. – С. 4872. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4872

93. Российский консенсус по диагностике и лечению пациентов со стенозом сонных артерий / М. А. Чернявский, О. Б. Иртюга, С. Н. Янишевский [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 11. – С. 5284. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5284

94. Ротарь, О. П. Сосудистое старение в концепциях EVA и SUPERNOVA: непрерывный поиск повреждающих и протективных факторов /

О. П. Ротарь, К. М. Толкунова // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26, № 2. – С. 133–145. DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-2-133-145

95. Самородская, И. В. «Парадокс» факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Фокус на курении / И. В. Самородская, Е. Д. Баздырев, О. Л. Барбараш // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2019. – Т. 8, № 1. – С. 90–99. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-1-90-99

96. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова [и др.] // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26, № 2. – С. 104–123. DOI: 10.14341/DM13035]

97. Связь курения с ишемической болезнью сердца в зависимости от других факторов сердечно-сосудистого риска / Е. Д. Баздырев, С. А. Максимов, Н. А. Галимова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 7–15. DOI: 10.20538/1682-0363-2021-1-7-15

98. Связь курения с ишемической болезнью сердца и факторами сердечно-сосудистого риска (исследование ЭССЕ-РФ в Кемеровской области) / С. А. Максимов, А. Е. Скрипченко, Е. В. Индукаева [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2017. – Т. 6, № 4. – С. 21–26. DOI: 10.17802/2306-1278-2017-6-4-21-26].

99. Синдром раннего сосудистого старения у пациентов с метаболическим синдромом: особенности течения и диагностики / С. В. Недогода, А. С. Саласюк, И. Н. Барыкина [и др.] // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2021. – Т. 2, № 1. – С. 50–62. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-1-50-62

100. Слепухина, А. А. Генетические факторы риска сосудистого старения: молекулярные механизмы, полиморфизм генов-кандидатов и генные сети / А. А. Слепухина, Е. М. Зеленская, Г. И. Лифшиц // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 10. – С. 78–85. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-10-78-85

101. Современные методы оценки эндотелиальной функции и их возможное применение в практической медицине / А. В. Шабров, А. Л. Добкес,

А. Г. Апресян [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 6. – С. 733–742. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-733-742

102. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике / Ю. А. Васюк, С. В. Иванова, Е. Л. Школьник [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 4–19. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19

103. Состояние мозгового кровотока и когнитивные функции у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших операцию коронарного шунтирования / О. В. Еремина, М. М. Петрова, С. В. Прокопенко [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 9. – С. 34–41. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-9-34-41

104. Сочетания ишемической болезни сердца с другими неинфекционными заболеваниями в популяции взрослого населения: ассоциации с возрастом и факторами риска / С. А. Шальнова, Р. Г. Оганов, А. Д. Деев [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Т. 14, № 4. – С. 44–51. DOI: 10.15829/1728-8800-2015-4-44-51.

105. Сравнительный анализ смертности населения от острых форм ишемической болезни сердца за пятнадцатилетний период в РФ и США и факторов, влияющих на ее формирование / С. А. Бойцов, И. В. Самородская, Н. Н. Никулина [и др.] // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 9. – С. 53–59.

106. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – С. 25, № 11. – С. 4076. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4076

107. Сумин, А. Н. Субклинический мультифокальный атеросклероз: как его выявлять и надо ли? / А. Н. Сумин // Артериальная гипертензия. – 2017. – Т. 23, № 1. – С. 69–73. DOI: 10.18705/1607-419X-2017-23-1-69-73

108. Терещенко, И. В. Фактор некроза опухоли  $\alpha$  и его роль в патологии / И. В. Терещенко, П. Е. Каюшев // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2022. – Т. 6, № 9. – С. 523–527. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-9-523-527.

109. Течение тревожных расстройств у больных сахарным диабетом 2 типа / О. А. Мардиев, Р. М. Кубаев, Р. Б. Хаятов, Д. Д. Рузиева // Вестник науки и образования. – 2021. – № 2, № 105. Часть 2. – С. 72–75.

110. Тополянская, С. В. Роль интерлейкина 6 при старении и возрастассоциированных заболеваниях / С. В. Тополянская // Клиницист. – 2020. – Т. 14, № 3–4. – С. K633.

111. Тополянская, С. В. Фактор некроза опухоли- альфа и возраст-ассоциированная патология / С. В. Тополянская // Архивъ внутренней медицины. – 2020. – Т. 10, № 6. – С. 414–421. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-414-421

112. Троицкая, Е. А. Концепция сосудистого возраста: новый инструмент оценки сердечно-сосудистого риска / Е. А. Троицкая, С. В. Вельмакин, Ж. Д. Кобалава // Артериальная гипертензия. – 2017. – Т. 23, № 2. – С. 160–171. DOI: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-160-171

113. Увеличение уровня высокочувствительного С-реактивного белка как маркер мультифокального атеросклероза у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями / В. В. Генкель, А. С. Кузнецова, А. О. Салашенко [и др.] // Медицинский совет. – 2019. – № 16. – С. 86–93. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-16-86-93

114. Участие микроРНК в развитии ишемической болезни сердца / Н. Г. Кукава, Р. М. Шахнович, Г. Ж. Осьмак [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 10. – С. 78–87. DOI: 10.18087/cardio.2019.10.n558

115. Факторы риска ишемической болезни сердца у 27 425 амбулаторных пациентов / А. С. Галявич, Р. Н. Хайрулин, Л. В. Балеева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 6. – С. 23–26. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-6-23-26

116. Факторы риска неблагоприятного прогноза у пациентов с ишемической болезнью сердца и возраст-ассоциированными синдромами при плановом коронарном шунтировании / Н. А. Терентьева, Н. А. Галимова, Е. Д. Баздырев [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых

заболеваний. – 2022. – Т. 11, № 4. – С. 13–24. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-13-24

117. Факторы риска сердечно-сосудистых и хронических неинфекционных заболеваний и 9-летняя динамика когнитивных функций в популяции при старении / С. К. Малютина, А. В. Титаренко, С. В. Шишкин [и др.] // Атеросклероз. – 2022. – Т. 18, № 1. – С. 14–32. DOI: 10.52727/2078-256X-2022-18-1-14-32

118. Характеристика факторов риска у молодых людей с ранней ишемической болезнью сердца на фоне абдоминального ожирения / Ю. И. Рагино, Н. А. Кузьминых, В. И. Облаухова [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2020. – Т. 9, № 2. – С. 64–73. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-2-64-73

119. Чаулин, А. М. Повышение натрийуретических пептидов, не ассоциированное с сердечной недостаточностью / А. М. Чаулин, Д. В. Дупляков // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 4S. – С. 4140. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4140

120. Яковлев, В. В. Структурно-функциональные изменения сердца у пациентов пожилого и старческого возраста с инфарктом миокарда с исходно низкой фракцией выброса в различные периоды заболевания / В. В. Яковлева, Н. А. Бессонова, В. А. Яковлева // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. – 2017. – Т. 12, № 3. – С. 76–80.

121. Яхонтов, Д. А., Синдром раннего сосудистого старения у больных артериальной гипертонией в сочетании с ишемической болезнью сердца молодого и среднего возраста / Д. А. Яхонтов, Ю. О. Останина // Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 1, № 3. – С. 33–36.

122. A Meta-Prediction of Methylenetetrahydrofolate-Reductase Polymorphisms and Air Pollution Increased the Risk of Ischemic Heart Diseases Worldwide / Z. F. Chen, L. Young, C. H. Yu, S. P. K. Shiao // Int J Environ Res Public Health. – 2018. – Vol. 15 (7). – P. 1453. DOI: 10.3390/ijerph15071453

123. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study / C. Fox, J. Massaro, U. Hoffmann [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116 (1). – P. 39–48.

124. ACC/AHA/SCAI 2021 Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines / J. S. Lawton, J. E. Tamis-Holland, S. Bangalore [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2022. – Vol. 79 (2). – P. e121–e129. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.09.006

125. Advanced body composition assessment: From body mass index to body composition profiling / M. Borga, J. West, J. D. Bell [et al.] // *J Investig Med*. – 2018. – Vol. 66 (5). – P. 1–9. DOI: 10.1136/jim-2018-000722

126. Akaike, H. A new look at the statistical model identification / H. Akaike // *IEEE Transactions on Automatic Control*. – 1974. – Vol. 19. – P. 716–723. DOI: 10.1109/TAC.1974.1100705

127. 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, I. B. Wilkinson, E. L. Schiffrin [et al.] // *J. Hypertension*. – 2015. – Vol. 66 (3). – P. 698–722.

128. An exploratory analysis of the relationship between cardiometabolic risk factors and cognitive/academic performance among adolescents / T. K. Yeh, Y. C. Cho, T. C. Yeh [et al.] // *Bio Med Research International*. – 2015. – Vol. 2015. – P. 1–9. DOI: 10.1155/2015/520619

129. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation / P. A. Tonino, W. F. Fearon, B. de Bruyne [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2010. – Vol. 55 (25). – P. 2816–2821. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.11.096

130. Anxiety and new onset of cardiovascular disease: critical review and meta-analysis / N. M. Batelaan, A. Seldenrijk, M. Bot [et al.] // *Br J Psych*. – 2016. – Vol. 208 (3). – P. 223–231. DOI: 10.1192/bjp.bp.114.156554

131. Anxiety is associated with a reduction in both mortality and major adverse cardiovascular events five years after coronary stenting / T. Meyer, S. Hussein, H. W. Lange [et al.] // *Eur J Prev Cardiol.* – 2015. – Vol. 22 (1). – P. 75–82. DOI: 10.1177/2047487313505244
132. Apo B/apo A-I ratio is better than LDL-C in detecting cardiovascular risk / G. P. Carnevale Schianca, R. Pedrazzoli, S. Onolfo [et al.] // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2011. – Vol. 21. – P. 406–411.
133. Apolipoprotein B and Cardiovascular Disease: Biomarker and Potential Therapeutic Target / J. Behbodikhah, S. Ahmed, A. Elyasiet [et al.] // *Metabolites.* – 2021. – Vol. 11 (10). – P. 690. DOI: 10.3390/metabo11100690].
134. Apolipoprotein B and Cardiovascular Disease: Biomarker and Potential Therapeutic Target / J. Behbodikhah, S. Ahmed, A. Elyasi [et al.] // *Metabolites.* – 2021. – Vol. 11 (10). – P. 690. DOI: 10.3390/metabo11100690
135. Apte, R. S. VEGF Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development / R. S. Apte, D. S. Chen, N. Ferrara // *Cell.* – 2019. – Vol. 176 (6). – P. 1248–1264. DOI: 10.1016/j.cell.2019.01.021
136. Armanios, M. The Role of Telomeres in Human Disease / M. Armanios // *Annu Rev Genomics Hum Genet.* – 2022. – Vol. 23. – P. 363–381. DOI: 10.1146/annurev-genom-010422-091101
137. Arterial Stiffness and Long-Term Risk of Health Outcomes: The Framingham Heart Study / R. S. Vasan, S. Pan, V. Xanthakis [et al.] // *Hypertension.* – 2022. – Vol. 79 (5). – P. 1045–1056. DOI: 10.1161/hypertensionaha.121.18776
138. Arterial stiffness is an independent predictor for risk of mortality in patients with type 2 diabetes mellitus: the REBOUND study / J. M. Kim, S. S. Kim, I. J. Kim [et al.] // *Relationship // Cardiovasc Diabetol.* – 2020. – Vol. 19 (1). – P. 143. DOI: 10.1186/s12933-020-01120-6
139. Association Between Albuminuria and Duration of Diabetes and Myocardial Dysfunction and Peripheral Arterial Disease Among Patients With Stable Coronary Artery Disease in the BARI 2D Study / J. Escobedo, J. S. Rana,



M. S. Lombardero [et al.] // Mayo Clin Proc. – 2010. – Vol. 85 (1). – P. 41–46.  
DOI: 10.4065/mcp.2009.0265

140. Association between endothelial dysfunction, epicardial fat and subclinical atherosclerosis during menopause / J. O. Cabrera-Rego, D. Navarro-Despaigne, L. Staroushik-Morel [et al.] // ClinInvestigArterioscler. – 2018. – Vol. 30 (1). – P. 21–27. DOI: 10.1016/j.arteri. 2017.07.006

141. Association between high-sensitivity C-reactive protein and coronary atherosclerosis in a general middle-aged population / S. Cederström, P. Lundman, J. Alfredsson [et al.] // Sci Rep. – 2023. – Vol. 13 (1). – P. 12171. DOI: 10.1038/s41598-023-39051-3

142. Association between triglycerides and residual cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus and established cardiovascular disease (From the bypass angioplasty revascularization investigation 2 diabetes [BARI 2D] trial) / A. J. Nelson, A. M. Navar, H. Mulder [et al.] // Am J Cardiol. – 2020. – Vol. 132. – P. 36–43. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.07.005

143. Association of Mental Stress-Induced Myocardial Ischemia With Cardiovascular Events in Patients With Coronary Heart Disease / V. Vaccarino, Z. Almuwaqqat, J. H. Kim [et al.] // JAMA. – 2021. – Vol. 326 (18). – P. 1818–1828. DOI: 10.1001/jama.2021.17649

144. Association of Metabolically Healthy and Unhealthy Obesity Phenotype with Markers Related to Obesity, Diabetes among Young, Healthy Adult Men. Analysis of MAGNETIC Study / M. Lejawa, K. Osadnik, Z. Czuba. [et al.] // Life (Basel). – 2021. – Vol. 11 (12). – P. 1350. DOI:10.3390/life11121350

145. Association of telomere length with risk of disease and mortality / C. V. Schneider, K. M. Schneider, A. Teumer [et al.] // JAMA Intern Med. –2022. – Vol. 182 (3). – P. 291–300. DOI: 10.1001/jamainternmed.2021.7804

146. Associations between depression, nutrition, and outcomes among individuals with coronary artery disease / H. Wang, F. Liu, H. Ma [et al.] // Nutrition. – 2021. – Vol. 86. – P. 111157. DOI: 10.1016/j.nut.2021.111157

147. Associations of Type 2 Diabetes Onset Age With Cardiovascular Disease and Mortality: The Kailuan Study / M. Zhao, L. Song, L. Sun [et al.] // *Diabetes Care*. – 2021. – Vol. 44 (6). – P. 1426–1432. DOI: 10.2337/dc20-2375
148. Associations of Visceral, Subcutaneous, Epicardial, and Liver Fat with Metabolic Disorders up to 14 Years After Weight Loss Surgery / S. C. Hunt, L. E. Davidson, T. D. Adams [et al.] // *Metab Syndr Relat Disord*. – 2021. – Vol. 19 (2). – P. 83–92. DOI: 10.1089/met.2020.0008
149. Beaman, G. J. Accuracy of individual and panel visual interpretations of coronary arteriograms; Implications for clinical decisions / G. J. Beaman, R. A. Vogel // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1990. – Vol. 16 (1). – P. 108–113.
150. Bhat, S. Coronary revascularization in patients with stable coronary disease and diabetes mellitus / S. Bhat, Y. Yatsynovich, U. C. Sharma // *Diab Vasc Dis Res*. – 2021. – Vol. 18 (2). – P. 14791641211002469. DOI: 10.1177/14791641211002469
151. Biessels, G. J. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications / G. J. Biessels, F. Despa // *Nat. Rev. Endocrinol*. – 2018. – Vol. 14 (10). – P. 591–604. DOI: 10.1038/s41574-018-0048-7
152. Biological Versus Chronological Aging: JACC Focus Seminar / M. R. Hamczyk, R. M. Nevado, A. Baretino [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2020. – Vol. 75 (8). – P. 919–930. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.11.062
153. BMI, high-sensitivity C-reactive protein and the conversion from metabolically healthy to unhealthy phenotype in Chinese adults: a cohort study / R. Xu, P. Shen, C. Wu [et al.] // *Public Health Nutr*. – 2021. – Vol. 24 (13). – P. 4124–4131. DOI: 10.1017/s136898002000289x
154. Boccardi, M. Psychological wellbeing and healthy aging: focus on telomeres / M. Boccardi, V. Boccardi // *Geriatrics (Basel)*. – 2019. – Vol. 4. – P. 25. DOI: 10.3390/geriatrics4010025.
155. Brown, J. C. Risk factors for coronary artery disease / J. C. Brown, T. E. Gerhardt, E. Kwon. – In *StatPearls*. StatPearls Publishing, Copyright ©, 2020. – Corpus ID: 219879508

156. B-type natriuretic peptides for the prediction of cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease: the Heart and Soul Study / R. K. Mishra, A. L. Beatty, R. Jaganath [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2014. – Vol. 3 (4). – P. e000907. DOI: 10.1161/jaha.114.000907
157. Cantey, E. P. Discordance between lipoprotein particle number and cholesterol content: An update / E. P. Cantey, J. T. Wilkins // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. – 2018. – Vol. 25. – P. 130–136. DOI: 10.1097/med.0000000000000389
158. Cardiac mortality, diabetes mellitus, and multivessel disease in ST elevation myocardial infarction / S. Burgess, C. P. Juergens, W. Yang [et al.] // Int J Cardiol. – 2021. – Vol. 323. – P. 13–18. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.08.021
159. Cardiac Troponin, Cognitive Function, and Dementia: A Systematic Review / M. H. Zonneveld, D. Abbel, S. le Cessie [et al.] // Aging Dis. – 2023. – Vol. 14 (2). – P. 386–397. DOI: 10.14336/AD.2022.0818
160. Cardiac-referenced leukocyte telomere length and outcomes after cardiovascular surgery / H. Yin, O. Akawi, S. A. Fox [et al.] // JACC Basic Transl Sci. – 2018. – Vol. 3 (5). – P. 591–600. DOI: 10.1016/j.jacbts.2018.07.004.
161. 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, M. Doi, S. Hirohata [et al.] // J Atheroscler Thromb. – 2010. – Vol. 17 (3). – P. 249–258.
162. Cardio-ankle vascular index is a candidate predictor of coronary atherosclerosis / K. Nakamura, T. Tomaru, S. Yamamura [et al.] // Circ. J. – 2008. – Vol. 72. – P. 598–604.
163. Cardiovascular and Lifestyle Risk Factors and Cognitive Function in Patients With Stable Coronary Heart Disease / R. A. H. Stewart, C. Held, S. Krug-Gourley [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2019. – Vol. 8 (7). – P. e010641. DOI: 10.1161/jaha.118.010641
164. Carotid Atherosclerosis and Cognitive Impairment in Nonstroke Patients / W. H. Chen, W. Jin, P. Y. Lyu [et al.] // Chin Med J (Engl). – 2017. – Vol. 130 (19). – P. 2375–2379. DOI: 10.4103/0366-6999.215331

165. Catterall, W. A. Regulation of Cardiac Calcium Channels in the Fight-or-Flight Response / W. A. Catterall // *Curr Mol Pharmacol.* – 2015. – Vol. 8 (1). – P. 12–21. DOI: 10.2174/1874467208666150507103417
166. 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.
167. Cellular senescence: aging, cancer, and injury / A. Calcinotto, J. Kohli, E. Zagato [et al.] // *Physiol Rev.* – 2019. – Vol. 99. – P. 1047–1078. DOI: 10.1152/physrev.00020.2018
168. Change in matrix metalloproteinase 2, 3, and 9 levels at the time of and after acute atherothrombotic myocardial infarction / U. S. Owolabi, A. R. Amraotkar, A. R. Coulter [et al.] // *J Thromb Thrombolysis.* – 2020. – Vol. 49 (2). – P. 235–244. DOI: 10.1007/s11239-019-02004-7
169. Changes in the expression of interleukin-10 in myocardial infarction and its relationship with macrophage activation and cell apoptosis / W. Yang, S. Li, Y. Zhao [et al.] // *Ann Transl Med.* – 2020. – Vol. 8 (10). – P. 643.
170. Chen, Z. Genetics of coronary artery disease in the post-GWAS era / Z. Chen, H. Schunkert // *J Intern Med.* 2021. – Vol. 290 (5). – P. 980–992. DOI: 10.1111/joim.13362
171. Christou, M. A. C. Meta-Analysis of Fractional Flow Reserve Versus Quantitative Coronary Angiography and Noninvasive Imaging for Evaluation of Myocardial Ischemia / M. A. C. Christou, G. C. M. Siontis, D. G. Katritsis // *American Journal of Cardiology.* – 2007. – Vol. 99 (4). – P. 450–456.
172. Circulating microRNAs as Novel Biomarkers of Stenosis Progression in Asymptomatic Carotid Stenosis / S. Dolz, D. Górriz, J. I. Tembl [et al.] // *Stroke.* – 2017. – Vol. 48 (1). – P. 10–6. DOI: 10.1161/strokeaha.116.013650
173. Circulating microRNAs as predictive biomarkers of coronary artery diseases in type 2 diabetes patients / G. Mahjoob, Y. Ahmadi, H. Fatima Rajani [et al.] // *J Clin Lab Anal.* – 2022. – Vol. 29. – P. e24380. DOI: 10.1002/jcla.24380

174. Clinical Management of Stable Coronary Artery Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Scientific Statement From the American Heart Association / S. V. Arnold, D. L. Bhatt, G. W. Barsness [et al.] // *Circulation*. – 2020. – Vol. 141 (19). – P. e779–e806. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000766

175. Clinical prediction models of fractional flow reserve: an exploration of the current evidence and appraisal of model performance / W. Zuo, R. Zhang, M. Yang [et al.] // *Quant Imaging Med Surg*. – 2021. – Vol. 11 (6). – P. 2642–2657. DOI: 10.21037/qims-20-1274

176. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus-Mechanisms, Management, and Clinical Considerations / C. C. Low. Wang, C. N. Hess, W. R. Hiatt, A. B. Goldfine // *Circulation*. – 2016. – Vol. 133 (24). – P. 2459–502. DOI: 10.1161/circulationaha.116.022194

177. Cognitive impairment assessed by Mini-Mental State Examination predicts all-cause and CVD mortality in Chinese older adults: A 10-year follow-up study / Z. Li, X. Gong, S. Wang [et al.] // *Front Public Health*. – 2022. – Vol. 10. – P. 908120. DOI: 10.3389/fpubh.2022.908120

178. Concept of Extremes in Vascular Aging / S. Laurent, P. Boutouyrie, P. G. Cunha [et al.] // *Hypertension*. – 2019. – Vol. 74 (2). – P. 218–228. DOI: 10.1161/hypertensio-naha.119.12655

179. Coronary heart disease and depressive disorders, pathogenesis and actual features of the relationship / M. Yu. Gilyarov, E. V. Konstantinova, E. A. Koroleva [et al.] // *Medsitsinskiy sovet = Medical Council*. – 2022. – Vol. 16 (14). – P. 16–22.

180. Coronary Microvascular Dysfunction in Diabetes Mellitus: Pathogenetic Mechanisms and Potential Therapeutic Options / T. Salvatore, R. Galiero, A. Caturano [et al.]. // *Biomedicines*. – 2022. – Vol. 10 (9). – P. 2274. DOI: 10.3390/biomedicines10092274

181. Cost-effectiveness of computed tomography coronary angiography versus conventional invasive coronary angiography / M. Darlington, P. Gueret, J. P. Laissy [et al.] // *Eur J Health Econ*. – 2015. – Vol. 16 (6). – P. 647–655.

182. Current Smoking Determinesthe Levelsof Circulating MPO and MMP-9 in Adultswith Coronary Artery Diseaseand Obstructive Sleep Apnea / E. Özkan, Y. Celik, T. Yucel-Lindberg, Y. Peker // J Clin Med. – 2023. – Vol. 12 (12). – P. 4053. DOI: 10.3390/jcm12124053
183. Cystatin C and Cardiovascular Disease: A Mendelian Randomization Study / S. W. van. der. Laan, T. Fall, A. Soumaré [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2016. – Vol. 68 (9). – P. 934–945. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.05.092
184. Cystatin C as a Marker of Progressing Cardiovascular Events during Coronary Heart Disease / M. M. Gevorgyan, N. P. Voronina, N. V. Goncharova [et al.] // Bull Exp Biol Med. – 2017. – Vol. 162 (4). – P. 421–424. DOI: 10.1007/s10517-017-3630-4
185. Cystatin C is independently associated with total and cardiovascular mortality in individuals undergoing coronary angiography. The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study / R. P. Woitas, M. E. Kleber, A. Meinitzer [et al.] // Atherosclerosis. – 2013. – Vol. 229. – P. 541–8.
186. Decreased serum microRNA-21 level is associated with obesity in healthy and type 2 diabetic subjects / S. Ghorbani, R. Mahdavi, B. Alipoor [et al.] // Arch Physiol Biochem. – 2018. – Vol. 124 (4). – P. 300–305. DOI: 10.1080/13813455.2017.1396349
187. Depression and obesity: evidence of shared biological mechanisms / Y. Milaneschi, W. K. Simmons, E. F. C. van. Rossum, B. W. Penninx // Mol Psychiatry. – 2019. – Vol. 24. – P. 18–33. DOI: 10.1038/s41380-018-0017-5
188. Depression and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies / Y. Gan, Y. Gong, X. Tong [et al.] // BMC Psychiatry. – 2014. – Vol. 14 (1). – P. 1–11. DOI: 10.1186/s12888-014-0371-z
189. Depressive disorder, coronary heart disease, and stroke: dose-response and reverse causation effects in the Whitehall II cohort study / E. J. Brunner, M. J. Shipley, A. R. Britton [et al.] // Eur J Preventive Cardiology. – 2014. – Vol. 21 (3). – P. 340–346. DOI: 10.1177/2047487314520785

190. Deriving a cardiac ageing signature to reveal MMP-9-dependent inflammatory signalling in senescence / Y. Ma, Y. A. Chiao, R. Clark [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 2015. – Vol. 106 (3). – P. 421–431.

191. Desai, N. D. Improving the quality of coronary bypass surgery with intraoperative angiography: Validation of a new technique / N. D. Desai, S. Miwa, D. Kodama // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2005. – Vol. 46 (8). – P. 1521–1525.

192. Design and rationale of the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive DruG Evaluation (COURAGE) trial: Veterans Affairs Cooperative Studies Program no. 424 / W. E. Boden, R. A. O'Rourke, K. K. Teo [et al.] // *Am Heart J.* – 2006. – Vol. 151. – P. 1173–1179.

193. Determinants, prevalence, and trajectory of long-term post-stroke cognitive impairment: results from a 4-year follow-up of the ARCOS-IV Study / S. Mahon, P. Parmar, S. Barker-Collo [et al.] // *Neuroepidemiology.* – 2017. – Vol. 49 (3–4). – P. 129–134. DOI: 10.1159/000484606

194. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications / E. Dal Canto, A. Ceriello, L. Rydén [et al.] // *Eur J Prev Cardiol.* – 2019. – Vol. 26 (2). – P. 25–32. DOI: 10.1177/2047487319878371

195. Diabetes Mellitus and Acute Myocardial Infarction: Impact on Short and Long-Term Mortality / V. Milazzo, N. Cosentino, S. Genovese [et al.] // *Adv Exp Med Biol.* – 2021. – Vol. 1307. – P. 153–169. DOI: 10.1007/5584\_2020\_481

196. Diabetes mellitus and risk of dementia: ameta-analysis of prospective observational studies / K. Gudala, I. D. Bansa, F. Schifano, A. Bhansali // *J. Diabetes Investig.* – 2013. – Vol. 4. – P. 640–650. DOI: 10.1111/jdi.12087

197. Diabetes, metabolic disease, and telomere length / F. Cheng, L. Carroll, M. V. Joglekar [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2021. – Vol. 9 (2). – P. 117–126. DOI: 10.1016/s2213-8587(20)30365-x

198. Diagnostic and Prognostic Significance of microRNA-208a in Acute Myocardial Infarction / S. Chen, X. Hong, Y. Wu, Z. Chen // *Dis Markers*. – 2022. – Vol. 2022. – P. 7030722. DOI: 10.1155/2022/7030722
199. Dichotomous Roles of Smooth Muscle Cell-Derived MCP1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1) in Development of Atherosclerosis / K. M. Owsiany, R. A. Deaton, K. G. Soohoo [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2022. – Vol. 42 (8). – P. 942–956. DOI: 10.1161/atvbaha.122.317882
200. Dietary determinants of healthy/unhealthy metabolic phenotype in individuals with normal weight or overweight/obesity: a systematic review / B. Abiri, M. Valizadeh, L. Nasreddine, F. Hosseinpanah // *Crit Rev Food Sci Nutr*. – 2022. – Vol. 63 (7). – P. 1–18. DOI: 10.1080/10408398.2021.2025036
201. Differential circulating and visceral fat microRNA expression of non-obese and obese subjects / N. H. Kim, J. Ahn, Y. M. Choi [et al.] // *Clin Nutr*. – 2020. – Vol. 39 (3). – P. 910–916. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.03.033
202. Disconnect Between Genes Associated With Ischemic Heart Disease and Targets of Ischemic Heart Disease Treatments / C. M. Schooling, J. V. Huang, J. V. Zhao [et al.] // *E Bio Medicine*. – 2018. – Vol. 28. – P. 311–315. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.01.015
203. Distribution of estimated 10-year risk of recurrent vascular events and residual risk in a secondary prevention population / L. Kaasenbrood, S. M. Boekholdt, Y. van der Graaf [et al.] // *Circulation*. – 2016. – Vol. 134. – P. 1419–1429. DOI: 10.1161/circulationaha.116.021314
204. DNA double-strand break repair proteins are required to cap the ends of mammalian chromosomes / S. M. Bailey, J. Meyne, D. J. Chen [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 1999. – Vol. 96. – P. 14899–14904.
205. Droplet digital PCR of serum miR-499, miR-21 and miR-208a for the detection of functionally relevant coronary artery disease / M. Hortmann, J. E. Walter, L. Benning [et al.] // *Int J Cardiol*. – 2019. – Vol. 275. – P. 129–135. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.08.031



206. Dystrophin and metalloproteinase 9 in myocardial ischemia: A post-mortem immunohistochemical study / C. Mondello, E. Ventura Spagnolo, G. Bartoloni [et al.] // Leg Med (Tokyo). – 2021. – Vol. 53. – P. 101948. DOI: 10.1016/j.legalmed.2021.101948

207. Early Detection of Coronary Artery Disease by Micro-RNA Analysis in Asymptomatic Patients Stratified by Coronary CT Angiography / A. J. Patterson, M. A. Song, D. Choe [et al.] // Diagnostics (Basel). – 2020. – Vol. 10 (11). – P. 875. DOI: 10.3390/diagnostics10110875

208. Eckel, R. H. Cardiovascular disease in diabetes, beyond glucose / R. H. Eckel, K. E. Bornfeldt, I. J. Goldberg // Cell Metab. – 2021. – Vol. 33 (8). – P. 1519–1545. DOI: 10.1016/j.cmet.2021.07.001

209. Editor's Choice – 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) / V. Aboyans, J. B. Ricco, M. E. L. Bartelink [et al.] // Eur J Vasc Endovasc Surg. – 2018. – Vol. 55 (3). – P. 305–68. DOI: 10.1016/j.ejvs.2017.07.018

210. Effect of cigarette smoking on coronary arteries and pattern and severity of coronary artery disease: a review / N. Salehi, P. Janjani, H. Tadbiri [et al.] // J Int Med Res. – 2021. – Vol. 49 (12). – P. 3000605211059893. DOI: 10.1177/03000605211059893

211. Effect of visceral adipose tissue mass on coronary artery disease and heart failure: A Mendelian randomization study / Q. Chen, Y. Wu, Y. Gao [et al.] // Int J Obes (Lond). – 2022. – Vol. 46 (12). – P. 2102–2106. DOI: 10.1038/s41366-022-01216-x

212. Elevated serum interleukin-6 is predictive of coronary artery disease in intermediate risk overweight patients referred for coronary angiography / M. V. Wainstein, M. Mossmann, G. N. Araujo [et al.] // Diabetol Metab Syndr. – 2017. – Vol. 9. – P. 67.

213. Elevated serum miR-133a predicts patients at risk of periprocedural myocardial injury after elective percutaneous coronary intervention / Y. Zhou, Z. Chen,

A. Chen [et al.] // *Cardiol J.* – 2020. – Vol. 29 (2). – P. 284–292. DOI: 10.5603/CJ.a2020.0034

214. Epicardial Adipose Tissue as an Independent Cardiometabolic Risk Factor for Coronary Artery Disease / N. Karampetsou, L. Alexopoulos, A. Minia [et al.] // *Cureus.* – 2022. – Vol. 14 (6). – P. e25578. DOI: 10.7759/cureus.25578

215. Epicardial fat tissue in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis / Y. Li, B. Liu, Y. Li [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2019. – Vol. 18 (1). – P. 3. DOI: 10.1186/s12933-019-0807-3

216. Epidemiology of cardiovascular disease in Europe / N. Townsend, D. Kazakiewicz, F. Lucy Wright [et al.] // *Nat Rev Cardiol.* – 2022. – Vol. 19 (2). – P. 133–143. DOI: 10.1038/s41569-021-00607-3

217. Epigenetic Biomarkers of Transition from Metabolically Healthy Obesity to Metabolically Unhealthy Obesity Phenotype: A Prospective Study / C. Gutiérrez-Repiso, T. M. Linares-Pineda, A. Gonzalez-Jimenez [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22 (19). – P. 10417. DOI: 10.3390/ijms221910417

218. ESC 2021 Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardio-vascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) / F. L. J. Visseren, F. Mach, Y. M. Smulders [et al.] // *Eur Heart J.* – 2021. – Vol. 42. – P. 3227–3337.

219. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization / F. J. Neumann, M. Sousa-Uva, A. Ahlsson [et al.] // *Eur Heart J.* – 2019. – Vol. 40 (2). – P. 87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394

220. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice / M. F. Piepoli, A. W. Hoes, S. Agewall [et al.] // *European Heart Journal.* – 2016. – Vol. 37. – P. 2315–2381. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106

221. Exercise training prevents obesity-associated disorders: Role of miRNA-208a and MED13 / T. Fernandes, D. L. Barretti, M. I. Phillips, E. Menezes Oliveira //

Mol Cell Endocrinol. – 2018. – Vol. 476. – P. 148–154.  
DOI: 10.1016/j.mce.2018.05.004

222. Exosome-Derived Mediators as Potential Biomarkers for Cardiovascular Diseases: A Network Approach / L. Moreira-Costa, A. S. Barros, A. P. Lourenço [et al.] // Proteomes. – 2021. – Vol. 9 (1). – P. 8. DOI: 10.3390/proteomes9010008

223. Exploring the causal pathway from telomere length to coronary heart disease: a network Mendelian randomization study / Y. Zhan, I. K. Karlsson, R. Karlsson [et al.] // Circ Res. – 2017. – Vol. 121 (3). – P. 214–219. DOI: 10.1161/circresaha.116.310517

224. Fat metabolism is associated with telomere length in six population-based studies / A. van. der. Spek, H. Karamujić-Čomić, R. Pool [et al.] // Hum Mol Genet. – Vol. 31 (7). – P. 1159–1170. DOI: 10.1093/hmg/ddab281

225. Filippov, E. Relation of covert visceral adiposity and subclinical atherosclerosis presentation in type 2 diabetes male patients / A. E. Filippov, A. A. Sergoventsev, B. V. Pomogaibo // Cardiovascular Therapy and Prevention. – 2018. – Vol. 17 (1). – P. 49–53.

226. Fuchs, F. D. High Blood Pressure and Cardiovascular Disease / F. D. Fuchs, P. K. Whelton // Hypertension. – 2020. – Vol. 75 (2). – P. 285–292. DOI: 10.1161/hypertensionaha.119.14240

227. Gender and Social Inequalities in Awareness of Coronary Artery Disease in European Countries / A. Daponte-Codina, E. C. Knox, I. Mateo-Rodriguez [et al.] // Int J Environ Res Public Health. – 2022. – Vol. 19 (3). – P. 1388. DOI: 10.3390/ijerph19031388

228. Gerdt, E. Sex differences in cardiometabolic disorders / E. Gerdt, V. Regitz-Zagrosek // NatMed. – 2019. – Vol. 25 (11). – P. 1657–1666. DOI: 10.1038/s41591-019-0643-8.

229. Ghafouri-Fard, S. Role of MicroRNAs in the Pathogenesis of Coronary Artery Disease / S. Ghafouri-Fard, M. Gholipour, M. Taheri // Front Cardiovasc Med. – 2021. – Vol. 8. – P. 632392. DOI: 10.3389/fcvm.2021.632392

230. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030 / T. Kelly, W. Yang, C. S. Chen [et al.] // *Int J Obes (Lond)*. – 2008. – Vol. 32 (9). – P. 1431–1437.
231. Guidelines ESC 2019 for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes / J. Knuuti, W. Wijns, A. Saraste [et al.] // *Eur Heart J*. – 2019. – Vol. 31. – P. ehz425. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
232. Gusev, E. Atherosclerosis and Inflammation: Insights from the Theory of General Pathological Processes / E. Gusev, A. Sarapultsev // *Int J Mol Sci*. – 2023. – Vol. 24 (9). – P. 7910. DOI: 10.3390/ijms24097910
233. Gut microbiota dysbiosis in stable coronary artery disease combined with type 2 diabetes mellitus influences cardiovascular prognosis / R. Tian, H. Liu, S. Feng [et al.] // *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. – 2021. – Vol. 31 (5). – P. 1454-1466. DOI: 10.1016/j.numecd.2021.01.007
234. Gut microbiota of adults with different metabolic phenotypes / P. D. S. G. Olivares, A. B. F. Pacheco, L. N. Aranha [et al.] // *Nutrition*. – 2021. – Vol. 90. – P. 111293. DOI: 10.1016/j.nut.2021.111293
235. Harskamp, R. E. Saphenous Vein Graft Failure After Coronary Artery Bypass Surgery / R. E. Harskamp, R. D. Lopes, C. E. Baisden // *Annals of Surgery*. – 2013. – Vol. 257 (5). – P. 824–833.
236. Heberden, W. Some account of a disorder of the breast. / W. Heberden // *Medical Transactions of the Royal College of Physicians of London*. – 1772. – Vol. 2. – P. 59–62.
237. Heritability and risks associated with early onset hypertension: multigenerational, prospective analysis in the Framingham Heart Study / T. J. Niiranen, E. L. McCabe, M. G. Larson [et al.] // *BMJ*. – 2017. – Vol. 12. – P. j1949. DOI: 10.1136/bmj.j1949
238. High Burden of Subclinical and Cardiovascular Disease Risk in Adults With Metabolically Healthy Obesity: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / Y. Commodore-Mensah, M. Lazo, O. Tang [et al.] // *Diabetes Care*. – 2021. – Vol. 44 (7). – P. 1657–1663. DOI: 10.2337/dc20-2227

239. High HDL (High-Density Lipoprotein) Cholesterol Increases Cardiovascular Risk in Hypertensive Patients / Valentina Trimarco, Raffaele Izzo, Carmine Morisco [et al.] // *Hypertension*. – 2022. – Vol. 79 (10). – P. 2355–2363. DOI: 10.1161/hypertensionaha.122.19912

240. Hypertension-induced cognitive impairment: from pathophysiology to public health / Z. Ungvari, P. Toth, S. Tarantini [et al.] // *Nat Rev Nephrol*. – 2021. – Vol. 17 (10). – P. 639–654. DOI: 10.1038/s41581-021-00430-6

241. Iacobellis, G. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction / G. Iacobellis, F. Assael, M. C. Ribaudo // *ObesRes*. – 2003 –Vol. 11 – P. 304–310.

242. Iacobellis, G. Cardiovascular risk reduction throughout GLP-1 receptor agonist and SGLT2 inhibitor modulation of epicardial fat / G. Iacobellis, M. G. Baroni // *J Endocrinol Invest*. – 2022. – Vol. 45 (3). – P. 489–495. DOI: 10.1007/s40618-021-01687-1

243. Iacobellis, G. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications / G. Iacobellis, H. J. Willens // *J Am Soc Echocardiogr*. –2009 – Vol. 22 – P. 1311-1319.]

244. Iacobellis, G. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology / G. Iacobellis // *Nat Rev Cardiol*. – 2022. – Vol. 19 (9). – P. 593–606. DOI: 10.1038/s41569-022-00679-9

245. Iacobellis, G. Targeting Epicardial Fat in Obesity and Diabetes Pharmacotherapy / G. Iacobellis, S. Basilico, A. E. Malavazos // *Handb Exp Pharmacol*. – 2022. – Vol. 274. – P. 93–108. DOI: 10.1007/164\_2021\_577

246. Identification of a circulating microRNAs biomarker panel for non-invasive diagnosis of coronary artery disease: case-control study / H. Y. Abdallah, R. Hassan, A. Fareed [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord*. – 2022. – Vol. 22 (1). – P. 286. DOI: 10.1186/s12872-022-02711-9

247. IL-10 improves cardiac remodeling after myocardial infarction by stimulating M2 macrophage polarization and fibroblast activation / M. Jung, Y. Ma, R. P. Iyer [et al.] // *Basic Res Cardiol*. – 2017. – Vol. 112 (3). – P. 33.

248. Impact of age at type 2 diabetes mellitus diagnosis on mortality and vascular complications: systematic review and meta-analyses / N. Nanayakkara, A. J. Curtis, S. Heritier [et al.] // *Diabetologia*. – 2021. – Vol. 64 (2). – P. 275–287. DOI: 10.1007/s00125-020-05319-w

249. Increased residual cardiovascular risk in patients with diabetes and high versus normal triglycerides despite statin-controlled LDL cholesterol / G. A. Nichols, S. Philip, K. Reynolds [et al.] // *Diabetes Obes Metab*. – 2019. – Vol. 21 (2). – P. 366–371.

250. Inflamm-ageing: The role of inflammation in age-dependent cardiovascular disease / L. Liberale, F. Montecucco, J. C. Tardif [et al.] // *J. Eur. Heart*. – 2020. – Vol. 41. – P. 2974–2982. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz961.

251. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention / P. Kong, Z. Y. Cui, X. F. Huang [et al.] // *Signal Transduct Target Ther*. – 2022. – Vol. 7 (1). – P. 131. DOI: 10.1038/s41392-022-00955-7

252. Inflammation as A Precursor of Atherothrombosis, Diabetes and Early Vascular Aging / E. Barbu, M. R. Popescu, A. C. Popescu, S. M. Balanescu // *Int J Mol Sci*. – 2022. – Vol. 23 (2). – P. 963. DOI: 10.3390/ijms23020963

253. Influence of dietary patterns on the metabolically healthy obesity phenotype: A systematic review / D. L. S. Vilela, P. G. Fonseca, S. L. Pinto, J. Bressan // *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. – 2021. – Vol. 31 (10). – P. 2779–2791. DOI: 10.1016/j.numecd.2021.05.007

254. Insulin resistance persists despite a metabolically healthy obesity phenotype / K. K. Hoddy, C. L. Axelrod, J. T. Mey [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. – 2022. – Vol. 30 (1). – P. 39–44. DOI: 10.1002/oby.23312

255. Interleukin-10 Inhibits Bone Marrow Fibroblast Progenitor Cell-Mediated Cardiac Fibrosis in Pressure-Overloaded Myocardium / S. K. Verma, V. N. S. Garikipati, P. Krishnamurthy [et al.] // *Circulation*. – 2017. – Vol. 136 (10). – P. 940–953.

256. Interleukin-1 $\alpha$  Is a Central Regulator of Leukocyte-Endothelial Adhesion in Myocardial Infarction and in Chronic Kidney Disease / S. J. Schunk, S. Triem,

D. Schmit [et al.] // *Circulation*. – 2021. – Vol. 144 (11). – P. 893–908. DOI: 10.1161/circulationaha.121.053547

257. Irregular baseline brain activity in coronary artery disease patients with cognitive impairment: a resting-state functional magnetic resonance imaging study / J. Zhang, J. Yan, J. Niu [et al.] // *Curr Neurovasc Res*. – 2022. – Vol. 19 (2). – P. 131–136. DOI: 10.2174/1567202619666220516124552

258. Jia, S. Evidence in Guidelines for Treatment of Coronary Artery Disease / S. Jia, Y. Liu, J. Yuan // *Adv Exp Med Biol*. – 2020. – Vol. 1177. – P. 37–73. DOI: 10.1007/978-981-15-2517-9\_2

259. Jin, Z. Q. MicroRNA targets and biomarker validation for diabetes-associated cardiac fibrosis / Z. Q. Jin // *Pharmacol Res*. – 2021. – Vol. 174. – P. 105941. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105941

260. Jurisch, D. Chronisches Koronarsyndrom : Neuklassifikation der stabilen koronaren Herzkrankheit [Chronic coronary syndrome : New classification of stable coronary artery disease] / D. Jurisch, U. Laufs // *Internist (Berl)*. – 2021. – Vol. 62 (1). – P. 47–57. DOI: 10.1007/s00108-020-00910-0

261. Keil, U. The Worldwide WHO MONICA Project: results and perspectives / U. Keil // *Gesundheitswesen*. – 2005. – Vol. 67 (1). – P. 38–45.

262. King, G. L. Selective Insulin Resistance and the Development of Cardiovascular Diseases in Diabetes: The 2015 Edwin Bierman Award Lecture / G. L. King, K. Park, Q. Li // *Diabetes*. – 2016. – Vol. 65. – P. 1462–1471.

263. King, T. W. ApoA-I and Diabetes / T. W. King, B. J. Cochran, K. A. Rye // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2023. – Vol. 43 (8). – P. 1362–1368. DOI: 10.1161/atvbaha.123.318267

264. Lee, J. G. Arterial stiffness and cardiovascular risk / J. G. Lee, S. J. Joo // *Korean J Intern Med*. – 2019. – Vol. 34 (3). – P. 504–506. DOI: 10.3904/kjim.2019.110

265. Leukocyte Telomere Length as a Molecular Biomarker of Coronary Heart Disease / O. V. Zimnitskaya, M. M. Petrova, N. V. Lareva // *Genes (Basel)*. – 2022. – Vol. 13 (7). – P. 1234. DOI: 10.3390/genes130712344

266. Leukocyte telomere length is inversely associated with arterial wave reflection in 566 normotensive and never-treated hypertensive subjects / M. Honkonen, K. Vääräniemi, O. Saijonmaa [et al.] // *Aging* (Albany NY). – 2020. – Vol. 12 (12). – P. 12376–12392. DOI: 10.18632/aging.103459

267. Liang, X. Associations between coronary heart disease and risk of cognitive impairment: Ameta-analysis / X. Liang, Y. Huang, X. Han // *Brain Behav.* – 2021. – Vol. 11 (5). – P. e02108. DOI: 10.1002/brb3.2108

268. Lin, J. Stress and telomere shortening: Insights from cellular mechanisms / J. Lin, E. Epel // *Ageing Res Rev.* – 2022. – Vol. 73. – P. 101507. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101507

269. Livak, K. J. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2<sup>-</sup>(-Delta Delta C (T) Method / K. J. Livak, T. D. Schmittgen // *Methods.* – 2001. – Vol. 25 (4). – P. 402–408. DOI: 10.1006/meth.2001.1262

270. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: Pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur. / J. Borén, M. J. Chapman, R. M. Krauss [et al.] // *Heart J.* – 2020. – Vol. 41. – P. 2313–2330. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz962.

271. Lyles, R. H. A practical approach to computing power for generalized linear models with nominal, count, or ordinal responses / R. H. Lyles, H. M. Lin, J. M. Williamson // *Statistics in Medicine.* – 2007. – Vol. 26. – P. 1632–1648.

272. Management of inflammation in cardiovascular diseases / S. K. Goswami, P. Ranjan, R. K. Dutta, S. K. Verma // *Pharmacol Res.* – 2021. – Vol. 173. – P. 105912. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105912

273. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011 / P. J. Touboul, M. G. Hennerici, S. Meairs [et al.] // *Cerebrovasc Dis.* – 2012. – Vol. 34 (4). – P. 290–296. DOI: 10.1159/000343145



274. Markers of arterial health could serve as accurate non-invasive predictors of human biological and chronological age / A. Fedintsev, D. Kashtanova, O. Tkacheva [et al.] // *Aging* (Albany NY). – 2017. – Vol. 9 (4). – P. 1280–1292. DOI: 10.18632/aging.101227

275. Measurement of arterial stiffness and vascular aging in community pharmacies-The ASINPHAR@2action project / T. Pereira, E. Paulino, S. Maximiano [et al.] // *J Clin Hypertens* (Greenwich). – 2019. – Vol. 21 (6). – P. 813–821. DOI: 10.1111/jch.13554

276. Mehta, R. H. Saphenous vein grafts with multiple versus single distal targets in patients undergoing coronary artery bypass surgery: One-year graft failure and five-year outcomes from the project of Ex-vivo vein graft engineering via transfection (PREVENT) IV trial / R. H. Mehta, T. B. Ferguson, R. D. Lopes // *Circulation*. – 2011. – Vol. 124 (3). – P. 280–288.

277. Mendelian randomization supports bidirectional causality between telomere length and clonal hematopoiesis of indeterminate potential / T. Nakao, A. G. Bick, M. A. Taub [et al.] // *Sci Adv*. – 2022. – Vol. 8 (14). – P. eabl6579. DOI: 10.1126/sciadv.abl6579

278. Mental Stress and Cardiovascular Health-Part I / F. Vancheri, G. Longo, E. Vancheri, M. Y. Henein // *J Clin Med*. – 2022. – Vol. 11 (12). – P. 3353. DOI: 10.3390/jcm11123353

279. Mental Stress-Induced Myocardial Ischemia / P. K. Mehta, A. Sharma, J. D. Bremner, V. Vaccarino // *Curr Cardiol Rep*. – 2022. – Vol. 24 (12). – P. 2109–2120. DOI: 10.1007/s11886-022-01821-2

280. Meta-Analysis of Anxiety as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. / C. A. Emdin, A. Odutayo, C. X. Wong [et al.] // *Am J Card*. – 2016. – Vol. 118 (4). – P. 511–519. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.05.041

281. Meta-Analysis of Diagnostic Performance of Instantaneous Wave-Free Ratio versus Quantitative Flow Ratio for Detecting the Functional Significance of Coronary Stenosis / W. Zuo, M. Yang, Y. Chen [et al.] // *Biomed Res Int*. – 2019. – Vol. 2019. – P. 5828931. DOI: 10.1155/2019/5828931

282. Metabolic syndrome and cardiovascular diseases: Going beyond traditional risk factors / J. L. Silveira Rossi, S. M. Barbalho, R. Reveretede Araujo [et al.] // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2022. – Vol. 38 (3). – P. e3502. DOI: 10.1002/dmrr.3502

283. Metabolic syndrome, Arteries REsearch (MARE) Consortium. Characteristics of healthy vascular ageing in pooled population-based cohort studies: the global Metabolic syndrome and Artery REsearch Consortium / P. M. Nilsson, S. Laurent, P. G. Cunha [et al.] // *J Hypertens.* – 2018. – Vol. 36 (12). – P. 2340–2349. DOI: 10.1097/hjh.0000000000001824

284. Metabolically Healthy Obesity (MHO) vs. Metabolically Unhealthy Obesity (MUO) Phenotypes in PCOS: Association with Endocrine-Metabolic Profile, Adherence to the Mediterranean Diet, and Body Composition / L. Barrea, G. Muscogiuri, G. Pugliese [et al.] // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 13 (11). – P. 3925. DOI: 10.3390/nu13113925

285. Metabolically healthy obesity and the risk of all-cause and cardiovascular disease mortality in a Korean population: a prospective cohort study / S. A. Kim, K. Lim, J. K. Lee [et al.] // *BMJ Open.* – 2021. – Vol. 11 (9). – P. e049063. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-049063

286. Metabolically healthy versus unhealthy obese phenotypes in relation to hypertension incidence; a prospective cohort study / B. Hamzeh, Y. Pasdar, S. Moradi [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2022. – Vol. 22 (1). – P. 106. DOI: 10.1186/s12872-022-02553-5.

287. Metabolomic Signature of Early Vascular Aging (EVA) in Hypertension / K. Polonis, R. Wawrzyniak, E. Daghir-Wojtkowiak [et al.] // *Front Mol Biosci.* – 2020. – Vol. 7. – P. 12. DOI: 10.3389/fmolb.2020.00012

288. Micro-RNA-21 Emerging Role in Diabetic Complications: A Critical Update / D. Roy, A. Modi, M. Khokhar [et al.] // *Curr Diabetes Rev.* – 2021. – Vol. 17 (2). – P. 122–135. DOI: 10.2174/1573399816666200503035035

289. Micro-RNA-133a and Myocardial Infarction / Y. Xiao, J. Zhao, J. P. Tuazon [et al.] // *Cell Transplant.* – 2019. – Vol. 28 (7). – P. 831–838. DOI: 10.1177/0963689719843806

290. Micro-RNA-21-Dependent Macrophage-to-Fibroblast Signaling Determinesthe Cardiac Responseto Pressure Overload // D. Ramanujam, A. P. Schön, C. Beck [et al.] // *Circulation*. – 2021. – Vol. 143 (15). – P. 1513–1525. DOI: 10.1161/circulationaha.120.050682
291. Microvascular disease and cardiovascular outcomes among individuals with type 2 diabetes / A. D. Kaze, P. Santhanam, S. Erqou [et al.] // *Diabetes Res Clin Pract*. – 2021. – Vol. 176. – P. 108859. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.108859
292. Mild cognitive impairment and its management in older people / S. A. Eshkoor, T. A. Hamid, C. Y. Mun [et al.] // *Clinical Interventions in Aging*. – 2015. – Vol. 10. – P. 687–693. DOI: 10.2147/cia.s73922
293. Mir-1, miR-122, miR-132, and miR-133 Are Related to Subclinical Aortic Atherosclerosis Associated with Metabolic Syndrome / A. Šatrauskienė, R. Navickas, A. Laucevičius [et al.] // *Int J Environ Res Public Health*. – 2021. – Vol. 18 (4). – P. 1483. DOI: 10.3390/ijerph18041483
294. miR-21 in Human Cardiomyopathies / S. Surina, R. A. Fontanella, L. Scisciola [et al.] // *Front Cardiovasc Med*. – 2021. – Vol. 8. – P. 767064. DOI: 10.3389/fcvm.2021.767064
295. miRNAS in cardiovascular diseases: potential biomarkers, therapeutic targets and challenges / S. S. Zhou, J. P. Jin, J. Q. Wang [et al.] // *Acta Pharmacol Sin*. – 2018. – Vol. 39 (7). – P. 1073–1084. DOI: 10.1038/aps.2018.30
296. Miyoshi, T. Arterial stiffness in health and disease: The role of cardio-ankle vascular index / T. Miyoshi, H. Ito // *J Cardiol*. – 2021. – Vol. 78 (6). – P. 493–501. DOI: 10.1016/j.jjcc.2021.07.011
297. Morley, J. E. An Overview of Cognitive Impairment / J. E. Morley // *Clin Geriatr Med*. – 2018. – Vol. 34 (4). – P. 505–513. DOI: 10.1016/j.cger.2018.06.003
298. Muzurović, E. M. Can We Decrease Epicardial and Pericardial Fat in Patients With Diabetes? / E. M. Muzurović, S. Vujošević, D. P. Mikhailidis // *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. – 2021. – Vol. 26 (5). – P. 415–436. DOI: 10.1177/10742484211006997

299. Neumann, F.-J. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization / F.-J. Neumann, M. Sousa-Uva, A. Ahlsson // *European Heart Journal*. – 2019. – Vol. 40 (2). – P. 87–165.

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

301. Nilsson, M. P. Early vascular aging. Current state of the problem / M. P. Nilsson, D. A. Yakhontov, Yu. O. Ostanina // *Siberian Scientific Medical Journal*. – 2016. – No. 5. – P. 6–13.

302. Nilsson, P. M. Early vascular aging (EVA): consequences and prevention / P. M. Nilsson // *Vasc Health Risk Manag.* – 2008. – Vol. 4 (3). – P. 547–552. DOI: 10.2147/vhrm.s1094

303. Nilsson, P. M. Early Vascular Aging in Hypertension / P. M. Nilsson // *Front Cardiovasc Med.* – 2020. – Vol. 7. – P. 6. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00006

304. Non-coding RNAs and type 2 diabetes mellitus / M. Taheri, R. Eghtedarian, S. Ghafouri-Fard, M. D. Omrani // *Arch Physiol Biochem.* – 2023. – Vol. 129 (2). – P. 526–535. DOI: 10.1080/13813455.2020.1843498

305. Nordestgaard, L. T. Shared Risk Factors between Dementia and Atherosclerotic Cardiovascular Disease / L. T. Nordestgaard, M. Christoffersen, R. Frikke-Schmidt // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23 (17). – P. 9777. DOI: 10.3390/ijms23179777

306. Olejarz, W. Matrix Metalloproteinases as Biomarkers of Atherosclerotic Plaque Instability / W. Olejarz, D. Łacheta, G. Kubiak-Tomaszewska // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21 (11). – P. 3946. DOI: 10.3390/ijms21113946

307. Overexpression of microRNA-21-5p and microRNA-221-5p in Monocytes Increases the Risk of Developing Coron / Y. E. Torres-Paz, R. Gamboa, G. Fuentevilla-Álvarez [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2023. – Vol. 24 (10). – P. 8641. DOI: 10.3390/ijms24108641

308. Paolo Emilio Puddu. Gender and Cardiovascular Mortality in Northern and Southern European Populations / Paolo Emilio Puddu, Michele Schiariti, Concetta

Torroneo // Curr Pharm Des. – 2016. – Vol. 22 (25). – P. 3893–3904  
DOI: 10.2174/1381612822666160502153154.

309. Park, J. J. Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Heart Failure in Diabetes / J. J. Park // Diabetes Metab J. – 2021. – Vol. 45 (2). – P. 146–157. DOI: 10.4093/dmj.2020.0282

310. Parry, C. H. An inquiry into the symptoms and causes of syncope anginosa, commonly called angina pectoris / C. H. Parry. – Edinburgh; Bryce. London: Murray and Callow, 1799. – 186 p.

311. Physical activity and telomere length: Impact of aging and potential mechanisms of action / N. C. Arsenis, T. You, E. F. Ogawa [et al.] // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8. – P. 45008–45019. DOI: 10.18632/oncotarget.16726

312. Piché, M. E. Obesity Phenotypes, Diabetes, and Cardiovascular Diseases / M. E. Piché, A. Tchernof, J. P. Després // Circ Res. – 2020. – Vol. 126 (11). – 1477–1500. DOI: 10.1161/circresaha.120.316101. Erratum in: Circ Res. – 2020. – Vol. 127 (3). – P. e107.

313. Plasma miR-208b and miR-499: Potential Biomarkers for Severity of Coronary Artery Disease / W. Wang, T. Li, L. Gao, Y. Li // Dis Markers. – 2019. – Vol. 2019. – P. 9842427. DOI: 10.1155/2019/9842427

314. Platelet-Derived MicroRNAs Regulate Cardiac Remodeling After Myocardial Ischemia / J. P. Schütte, M. C. Manke, K. Hemmen [et al.] // Circ Res. – 2023. – Vol. 132 (7). – P. e96–e113. DOI: 10.1161/circresaha.122.322459

315. Potential Clinical Implications of miR-1 and miR-21 in Heart Disease and Cardioprotection / B. Kura, B. Kalocayova, Y. Devaux, M. Bartekova // Int J Mol Sci. – 2020. – Vol. 21 (3). – P. 700. DOI: 10.3390/ijms21030700

316. Prabakaran, S. Cardiovascular Disease in Women Update: Ischemia, Diagnostic Testing, and Menopause Hormone Therapy / S. Prabakaran, S. Vitter, G. Lundberg // Endocr Pract. – 2022. – Vol. 28 (2). – P. 199–203. DOI: 10.1016/j.eprac.2021.10.007

317. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina / J. Reeh, C. B. Therning, M. Heitmann [et al.] // *Eur Heart J.* – 2019. – Vol. 40 (18). – P. 1426–1435. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy806

318. Predictive effect of triglyceride-glucose index on clinical events in patients with type 2 diabetes mellitus and acute myocardial infarction: results from an observational cohort study in China / Y. Zhang, X. Ding, B. Hua [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2021. – Vol. 20 (1). – P. 43. DOI: 10.1186/s12933-021-01236-3

319. Prevalence of functional cognitive impairment and associated factors in Brazilian community-dwelling older adults / A. S. Gondim, J. M. Coelho Filho, A. A. Cavalcanti [et al.] // *Dementia & Neuropsychologia.* – 2017. – Vol. 11 (1). – P. 32–39. DOI: 0.1590/1980-57642016dn11-010006

320. Prognostic Value of MicroRNAs in Coronary Artery Diseases: A Meta-Analysis / J. S. Kim, K. Pak, T. S. Goh [et al.] // *Yonsei Med J.* – 2018. – Vol. 59 (4). – P. 495–500. DOI: 10.3349/ymj.2018.59.4.495

321. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM / M. R. Langlois, B. G. Nordestgaard, A. Langsted [et al.] // *Clin Chem Lab Med.* – 2020. – Vol. 58 (4). – P. 496–517.

322. REACH Registry Investigators. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death: outcomes at 4 years from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry / M. A. Cavender, P. G. Steg, S. C. Smith [et al.] // *Circulation.* – 2015. – Vol. 132. – P. 923–931. DOI: 10.1161/circulationaha.114.014796

323. Recommendations for the Assessment of Carotid Arterial Plaque by Ultrasound for the Characterization of Atherosclerosis and Evaluation of Cardiovascular Risk: From the American Society of Echocardiography / A. M. Johri, V. Nambi, T. Z. Naqvi [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2020. – Vol. 33 (8). – P. 917–933. DOI: 10.1016/j.echo.2020.04.021].

324. Reichert, S. Does oxidative stress shorten telomeres in vivo? A review / S. Reichert, A. Stier // *Biol Lett.* – 2017. – Vol. 13 (12). – P. 20170463. DOI: 10.1098/rsbl.2017.0463

325. Relation of epicardial adipose tissue with arterial compliance and stiffness in patients with hypertension / L. Korkmaz, O. F. Cirakoglu, M. T. Ağaç [et al.] // *Angiology.* – 2014. – Vol. 65 (8). – P. 691–695. DOI: 10.1177/ 0003319713502120

326. Relation of Poor Nutritional Status to Mild Cognitive Impairment in Patients with Coronary Artery Disease / K. Ishihara, K. P. Izawa, M. Kitamura [et al.] // *J Nutr Health Aging.* – 2020. – Vol. 24 (10). –P. 1080–1086. DOI: 10.1007/s12603-020-1428-y

327. Relation of vascular stiffness with epicardial and pericardial adipose tissues, and coronary atherosclerosis / T. Y. Choi, N. Ahmadi, S. Sourayanezhad [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2013. – Vol. 229 (1). – P. 118–123. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.03.003

328. Relationship between body mass index and neuropsychiatric symptoms: Evidence and inflammatory correlates / L. Huet, I. Delgado, S. Dexpert [et al.] // *Brain BehavImmun.* – 2021. – Vol. 94. – P. 104–10. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.02.031.

329. Relationship between serum cytokines receptors and matrix metalloproteinase 9 levels and coronary artery disease / S. R. Mirhafez, A. Avan, M. Tajfard [et al.] // *Journal of Clinical Laboratory Analysis.* – 2017. – Vol. 31 (5). – P. e22100. DOI: 10.1002/jcla.22100

330. Relationship of healthy vascular aging with lifestyle and metabolic syndrome in the general Spanish population. The EVA study / M. Gómez-Sánchez, L. Gómez-Sánchez, M. C. Patino-Alonso [et al.] // *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* – 2021. – Vol. 74 (10). – P. 854–861. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.rec.2020.06.040

331. Residual hypertriglyceridemia and estimated atherosclerotic cardiovascular disease risk by statin use in U.S. adults with diabetes: National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2014 / W. Fan, S. Philip, C. Granowitz [et al.] // *Diabetes Care.* – 2019. – Vol. 42 (12). – P. 2307–2314.

332. Risk factors for type 1 and type 2 myocardial infarction / R. Wereski, D. M. Kimenai, A. Bularga [et al.] // *Eur Heart J.* – 2022. – Vol. 43 (2). – P. 127–135. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab581

333. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes / A. Rawshani, A. Rawshani, S. Franzén [et al.] // *N Engl J Med.* – 2018. – Vol. 379 (7). – P. 633–644. DOI: 10.1056/nejmoa1800256

334. Risk of arterial stiffness according to metabolically healthy obese phenotype: a combined cross-sectional and longitudinal study in kailuan cohort / A. Wang, Y. Wang, Y. Zuo [et al.] // *Aging (Albany NY).* – 2021. – Vol. 13 (11). – P. 15114–15125. DOI: 10.18632/aging.203075

335. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review / G. J. Biessels, S. Staekenborg, E. Brunner [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2006. – Vol. 5. – P. 64–74. DOI: 10.1016/S 1474-4422(05)70284-2

336. Risk of major adverse cardiovascular events in subjects with asymptomatic mild carotid artery stenosis / H. Kwon, H. K Kim, S. U. Kwon [et al.] // *Sci Rep.* – 2018. – Vol. 8 (1). – P. 4700. DOI: 10.1038/ s41598-018-23125-8

337. Role of dyslipidemia in early vascular aging syndrome / A. Kılıç, O. Baydar, D. Elçik [et al.] // *Turk J Med Sci.* – 2021. – Vol. 51 (2). – P. 727–734. DOI: 10.3906/sag-2008-165

338. Role of Epicardial Adipose Tissue in Cardiovascular Diseases: A Review / M. Konwerski, A. Gąsecka, G. Opolski [et al.] // *Biology (Basel).* – 2022. – Vol. 11 (3). – P. 355. DOI: 10.3390/biology11030355

339. Role of Telomeres Shortening in Atherogenesis: An Overview / Y. E. Yegorov, A. V. Poznyak, N. G. Nikiforov [et al.] // *Cells.* – 2021. – Vol. 10. – P. 395. DOI: 10.3390/cells10020395

340. Rothwell, P. M. Reanalysis of the final results of the European Carotid Surgery Trial / P. M. Rothwell, S. A. Gutnikov, C. P. Warlow // *Stroke.* – 2003. – Vol. 34 (2). – P. 514–523. DOI: 10.1161/01.str.0000054671.71777.c7



341. Santisteban, M M. Hypertension, Neurovascular Dysfunction, and Cognitive Impairment / M. M. Santisteban, C. Iadecola, D. Carnevale // Hypertension. – 2023. – Vol. 80 (1). – P. 22–34. DOI: 10.1161/hypertensionaha.122.18085

342. Schejbal, V. Epicardial fatty tissue of the right ventricle--morphology, morphometry and functional significance / V. Schejbal // Pneumologie. – 1989 – Vol. 43, (9) – P. 490–499.

343. Senescence-induced inflammation: an important player and key therapeutic target in atherosclerosis / S. D. Stojanović, J. Fiedler, J. Bauersachs [et al.] // Eur Heart J. – 2020. – Vol. 41 (31). – P. 2983–2996. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz919

344. Serum osteoprotegerin as a long-term predictor for patients with stable coronary artery disease and its association with diabetes and statin treatment: A CLARICOR trial 10-year follow-up substudy / M. Bjerre, J. Hilden, P. Winkel [et al.] // Atherosclerosis. – 2020. – Vol. 301. – P. 8–14. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.03.030

345. Sex-Specific U-Shaped Relationships Between High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and 10-year Major Adverse Cardiovascular Events: A Nationwide Cohort Study of 5.7 Million South Koreans / H. S. Yang, H. J. Jeong, H. Kim [et al.] // AnnLabMed. – 2022. – Vol. 42 (4). – P. 415–427. DOI: 10.3343/alm.2022.42.4.415

346. Short telomere length and ischemic heart disease: observational and genetic studies in 290 022 individuals / A. S. Madrid, L. Rode, B. G. Nordestgaard, S. E. Bojesen // Clin Chem. – 2016. – Vol. 62 (8). – P. 1140–1149. DOI: 10.1373/clinchem.2016.258566

347. Shorter Leukocyte Telomere Lengths in Healthy Relatives of Patients with Coronary Heart Disease / T. B. Opstad, A. A. Kalstad, K. B. Holte [et al.] // Rejuvenation Res. – 2020. – Vol. 23 (4). – P. 324–332. DOI: 10.1089/rej.2019.2258

348. Simoni, P. Imaging of body composition in children / P. Simoni, R. Guglielmi, M. P. Aparisi Gómez // Quant Imaging Med Surg. – 2020. – Vol. 10 (8). – P. 1661–1671. DOI: 10.21037/qims.2020.04.06

349. SMART study group Low-grade inflammation as a risk factor for cardiovascular events and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes / S. Sharif,

Y. van. der. Graaf, M. J. Cramer [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2021. – Vol. 20. – P. 220. DOI: 10.1186/s12933-021-01409-0

350. SMART study group; REACH Registry investigators. Identification of vascular patients at very high risk for recurrent cardiovascular events: validation of the current ACC/AHA very high risk criteria / M. J. van den Berg, D. L. Bhatt, L. J. Kappelle [et al.] // *Eur Heart J.* – 2017. – Vol. 38 (43). – P. 3211–3218. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx102

351. Somatic Versus Cognitive Depressive Symptoms as Predictors of Coronary Artery Disease among Women with Suspected Ischemia: The Women's Ischemia Syndrome Evaluation / A. S. Emami, C. N. Bairey Merz, J. A. Eastwood [et al.] // *Heart Mind (Mumbai).* – 2021. – Vol. 5 (4). – P. 112–118. DOI: 10.4103/hm.hm\_34\_21

352. Spertus, J. ISCHEMIA trial update / J. Spertus, D. Mark // *Am Heart J.* – 2019. – Vol. 218. – P. 8. DOI: 10.1016/j.ahj.2019.09.001

353. Stone, P. H. Fundamental Pathobiology of Coronary Atherosclerosis and Clinical Implications for Chronic Ischemic Heart Disease Management-The Plaque Hypothesis: A Narrative Review / P. H. Stone, P. Libby, W. E. Boden // *JAMA Cardiol.* – 2023. – Vol. 8 (2). – 192–201. DOI: 10.1001/jamacardio.2022.3926

354. Stress and Inflammation in Coronary Artery Disease: A Review Psychoneuroendocrineimmunology-Based / M. Fioranelli, A. G. Bottaccioli, F. Bottaccioli [et al.] // *Front Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 2031. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02031

355. ST-segment elevation myocardial infarction with non-chest pain presentation at the Emergency Department: Insights from the Singapore Myocardial Infarction Registry / J. Z. Pong, A. F. W Ho, T. X. Z Tan [et al.] // *Intern Emerg Med.* – 2019. – Vol. 14 (6). – P. 989–997. DOI: 10.1007/s11739-019-02122-3

356. Survival After Invasive or Conservative Management of Stable Coronary Disease / ISCHEMIA-EXTEND Research Group. // *Circulation.* – 2023. – Vol. 147 (1). – P. 8–19. DOI: 10.1161/circulationaha.122.062714

357. Systematic review of microRNA biomarkers in acute coronary syndrome and stable coronary artery disease / A. Kaur, S. T. Mackin, K. Schlosser [et al.] // *CardiovascRes.* – 2020. – Vol. 116 (6). – P. 1113–1124. DOI: 10.1093/cvr/cvz302

358. Targeted anti-IL-1 $\beta$  platelet microparticles for cardiac detoxing and repair / Z. Li, S. Hu, K. Huang [et al.] // *Sci Adv.* – 2020. – Vol. 6 (6). – P. eaay0589

359. Tavella, R. Angina pectoris: how has the clinical presentation evolved? Is it still the same today as it was several years ago?e- / R. Tavella, J. F. Beltrame // *Journal of Cardiology Practice.* – 2017. – Vol. 15. – P. 1–19.

360. Telomere Length: A Cardiovascular Biomarker and a Novel Therapeutic Target / M. Sagris, P. Theofilis, A. S. Antonopoulos [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23 (24). – P. 16010. DOI: 10.3390/ijms232416010

361. Telomere length: how the length makes a difference / M. Lulkiewicz, J. Bajsert, P. Kopczynski [et al.] // *Mol Biol Rep.* – 2020. – Vol. 47 (9). – P. 7181–7188. DOI: 10.1007/s11033-020-05551-y

362. The association between Matrix Metallo-proteinases-9 (MMP-9) gene family polymorphisms and risk of Coronary Artery Disease (CAD): a systematic review and meta-analysis / R. Hassanzadeh-Makoui, B. Razi, S. Aslani [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2020. – Vol. 20 (1). – P. 232. DOI: 10.1186/s12872-020-01510-4

363. The association between visceral adiposity index and leukocyte telomere length in adults: results from National Health and Nutrition Examination Survey / Y. Fan, Y. Guo, J. Zhong [et al.] // *AgingClinExpRes.* – 2022. – Vol. 34 (9). – P. 2177–2183. DOI: 10.1007/s40520-022-02168-y

364. The coexistence of carotid and lower extremity atherosclerosis further increases cardio-cerebrovascular risk in type 2 diabetes / M. F. Li, C. C. Zhao, T. T. Li [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2016. – Vol. 15. – P. 43. DOI: 10.1186/s12933-016-0360-2

365. The Diabetes Mellitus-Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation / A. Poznyak, A. V. Grechko, P. Poggio [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21 (5). – P. 1835. DOI: 10.3390/ijms21051835

366. The effect of lipid-lowering therapies on the pro-inflammatory and anti-inflammatory properties of vascular endothelial cells / E. Woźniak, M. Broncel, M. Niedzielski [et al.] // *PLoS One*. – 2023. – Vol. 18 (2). – P. e0280741. DOI: 10.1371/journal.pone.0280741

367. The prevalence of polyvascular disease in patients with carotid artery disease and peripheral artery disease / H. D. Vlajinac, J. M. Marinković, M. Z. Maksimović [et al.] // *Kardiol Pol*. – 2019. – Vol. 77 (10). – P. 926–34. DOI: 10.33963/kp.14945

368. The Relationship between Cognitive Impairment and Coronary Artery Disease in Middle-aged Adults / N. T. Balbaid, A. Al-Dawalibi, A. M. Khattab [et al.] // *Cureus*. – 2020. – Vol. 12 (1). – P. e6724. DOI: 10.7759/cureus.6724

369. The risk of overweight/ obesity in mid-life and late life for the development of dementia: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies / E. Pedditzi, R. Peters, N. Beckett [et al.] // *Age Ageing*. – 2016. – Vol. 45 (1). – P. 14–21. DOI: 10.1093/ageing/afv151

370. The Role and Implications of Epicardial Fat in Coronary Atherosclerotic Disease / L. Braescu, M. Gaspar, D. Buriman [et al.] // *J Clin Med*. – 2022. – Vol. 11 (16). – P. 4718. DOI: 10.3390/jcm11164718

371. The role of inflammasomes in vascular cognitive impairment / L. Poh, W. L. Sim, D. G. Jo [et al.] // *Mol Neurodegener*. – 2022. – Vol. 17 (1). – P. 4. DOI: 10.1186/s13024-021-00506-8

372. The sex-dependent response to psychosocial stress and ischaemic heart disease / T. J. Helman, J. P. Headrick, N. J. C. Stapelberg, N. Braidly // *Front Cardiovasc Med*. – 2023. – Vol. 10. – P. 1072042. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1072042.

373. The Significance of Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor-Alpha Levels in Cognitive Impairment among First-Ever Acute Ischaemic Stroke Patients / N. Loga-Andrijić, N. T. Petrović, S. Filipović-Danić [et al.] // *Psychiatr Danub*. – 2021. – Vol. 33 (10). – P. 37–42.

374. Therapeutic strategies targeting inflammation and immunity in atherosclerosis: How to proceed? / S. E. Engelen, A. J. B. Robinson, Y. X. Zurke,

C. Monaco // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2022. – Vol. 19. – P. 522–542. DOI: 10.1038/s41569-021-00668-4

375. Transcoronary Concentration Gradient of microRNA-133a and Outcome in Patients With Coronary Artery Disease / R. De. Rosa, S. De Rosa, D. Leistner [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2017. – Vol. 120 (1). – P. 15–24. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.03.264

376. Transgenic overexpression of macrophage matrix metalloproteinase-9 exacerbates age-related cardiac hypertrophy, vessel rarefaction, inflammation, and fibrosis / H. Toba, P. L. Cannon, A. Yabluchanskiy [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2017. – Vol. 312 (3). – P. h375–h383.

377. Tsatsoulis, A. Metabolically Healthy Obesity: Criteria, Epidemiology, Controversies, and Consequences / A. Tsatsoulis, S. A. Paschou // *Curr Obes Rep.* – Vol. 9 (2). – P. 109–120. DOI: 10.1007/s13679-020-00375-0

378. Tully, P. J. The anxious heart in whose mind? A systematic review and meta-regression of factors associated with anxiety disorder diagnosis, treatment and morbidity risk in coronary heart disease / P. J. Tully, S. M. Cosh, H. Baumeister // *J Psychosom Res.* – 2014. – Vol. 77 (6). – P. 439–448. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2014.10.001

379. Turner, K. J. Telomere Biology and Human Phenotype / K. J. Turner, V. Vasu, D. K. Griffin // *Cells.* – 2019. – Vol. 8 (1). – P. 73. DOI: 10.3390/cells8010073

380. Urinary Proteomic Profile of Arterial Stiffness Is Associated With Mortality and Cardiovascular Outcomes / D. Wei, J. D. Melgarejo, L. Thijs [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2022. – Vol. 11 (8). – P. e024769. DOI: 10.1161/jaha.121.024769

381. Value of circulating miRNA-21 in the diagnosis of subclinical diabetic cardiomyopathy / L. Tao, X. Huang, M. Xu [et al.] // *Mol Cell Endocrinol.* – 2020. – Vol. 518. – P. 110944. DOI: 10.1016/j.mce.2020.110944

382. Van Belle, E. Routine fractional flow reserve combined to diagnostic coronary angiography as a one-stop procedure: Episode 3 / E. van Belle, P. Dupouy, G. Rioufol // *Circ Cardiovasc Interv.* – 2016. – Vol. 9. – P. e004137.

383. Vascular age to determine cardiovascular disease risk: A systematic review of its concepts, definitions, and clinical applications. / K. A. Groenewegen, H. M. den Ruijter, G. Pasterkamp [et al.] // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2016. – Vol. 23 (3). – P. 264–74. DOI: 10.1177/2047487314566999
384. Vascular Ageing in Youth: A Call to Action / R. E. Climie, C. Park, A. Avolio [et al.] // *Heart Lung Circ.* – 2021. – Vol. 30 (11). – P. 1613–1626. DOI: 10.1016/j.hlc.2021.06.516
385. Vascular endothelial growth factor therapy in ischaemic heart disease / A. A. Qayyum, F. R. Joshi, L. D. Lund [et al.] // *Ugeskr Laeger*. – 2020. – Vol. 182 (44). – P. v05200344.
386. VEGF-B-induced vascular growth leads to metabolic reprogramming and ischemia resistance in the heart / R. Kivelä, M. Bry, M. R. Robciuc [et al.] // *EMBO Mol Med*. – 2014. – Vol. 6 (3). – P. 307–21. DOI: 10.1002/emmm.201303147
387. Villasante Fricke, A. C. Epicardial Adipose Tissue: Clinical Biomarker of Cardio-Metabolic Risk / A. C. Villasante. Fricke, G. Iacobellis // *Int J Mol Sci*. – 2019. – Vol. 20 (23). – P. 5989. DOI: 10.3390/ijms20235989.
388. Visceral adiposity and arterial stiffness: echocardiographic epicardial fat thickness reflects, better than waist circumference, carotid arterial stiffness in a large population of hypertensives / F. Natale, M. A. Tedesco, R. Mocerino [et al.] // *Eur J Echocardiogr*. – 2009. – Vol. 10 (4). – P. 549–55. DOI: 10.1093/ejechocard/jep002
389. Visceral Adiposity Index Is a Measure of the Likelihood of Developing Depression Among Adults in the United States / J. Lei, Y. Luo, Y. Xie [et al.] // *FrontPsychol*. – 2022. – Vol. 13. – P. 772556. DOI: 10.3389/fpsyg.2022.772556
390. Visceral adiposity index predicts the conversion of metabolically healthy obesity to an unhealthy phenotype / Y. M. Kang, C. H. Jung, Y. K. Cho [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12 (6). – P. e0179635. DOI: 10.1371/journal.pone.0179635
391. Visual and quantitative assessment of coronary stenoses at angiography versus fractional flow reserve: the impact of risk factors / J. Adgedj, P. Xaplanteris, G. Toth [et al.] // *Circ Cardiovasc Imaging*. – 2017. – Vol. 10. – P. e006243.

392. Walldius, G. Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy / G. Walldius, I. Jungner // J. Intern. Med. – 2004. – Vol. 255. – P. 188–205.
393. Wen, Y. Anxiety and prognosis of patients with myocardial infarction: A meta-analysis / Y. Wen, Y. Yang, J. Shen, S. Luo // Clin Cardiol. – 2021. – Vol. 44 (6). – P. 761–770. DOI: 10.1002/clc.23605
394. Wexler, Y. The Diagnostic Value of Mir-133a in ST Elevation and Non-ST Elevation Myocardial Infarction: A Meta-Analysis / Y. Wexler, U. Nussinovitch // Cells. – 2020. – Vol. 9 (4). – P. 793. DOI: 10.3390/cells9040793
395. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva : WHO., 1997.
396. Wu, Q. Metabolically healthy obesity: Is it really healthy for type 2 diabetes mellitus? / Q. Wu, M. F. Xia, X. Gao // World J Diabetes. – 2022. – Vol. 13 (2). – P. 70–84. DOI: 10.4239/wjd.v13.i2.70
397. Xu, Y. Cystatin C is a disease-associated protein subject to multiple regulation / Y. Xu, Y. Ding, X. Li // Immunol. Cell Biol. – 2015. – Vol. 93. – P. 442–451. DOI: 10.1038/icb.2014.121
398. Ya, J. Vascular Ageing: Mechanisms, Risk Factors, and Treatment Strategies / J. Ya, U. Bayraktutan // Int J Mol Sci. – 2023. – Vol. 24 (14). – P. 11538. DOI: 10.3390/ijms241411538
399. Yin, H. Telomere Length: Implications for Atherogenesis / H. Yin, J. G. Pickering // Curr Atheroscler Rep. – 2023. – Vol. 25 (3). – P. 95–103. DOI: 10.1007/s11883-023-01082-6
400. Zhan, Y. Telomere length and cardiovascular disease risk / Y. Zhan, S. Hägg // Curr Opin Cardiol. – 2019. – Vol. 34 (3). – P. 270–274. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000613
401. Zhao, X. The functions of microRNA-208 in the heart / X. Zhao, Y. Wang, X. Sun // Diabetes Res Clin Pract. – 2020. – Vol. 160. – P. 108004. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108004

402. Zheng, L. F. Roles and mechanism of microRNAs in the regulation of skeletal muscle insulin resistance / L. F. Zheng, P. J. Chen, W. H. Xiao // *Sheng Li Xue Bao.* – 2019. – Vol. 71 (3). – P. 497–504.

403. Zigmond, A. S. The Hospital Anxiety and Depression Scale / A. S. Zigmond, R P. Snaith // *Acta psychiatrica Scandinavica.* – 1983. – Vol. 67 (6). – P. 361–370. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x



## СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |        |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 1.  | Рисунок 1 – Дизайн исследования . . . . .                                                                                                                                                                                                                                                                           | С. 61  |
| 2.  | Рисунок 2 – Схема детекции микро-РНК с помощью ПЦР-РВ . . . . .                                                                                                                                                                                                                                                     | С. 69  |
| 3.  | Рисунок 3 – Расчет размера выборки для выявления предикторов в одной группе. . . . .                                                                                                                                                                                                                                | С. 78  |
| 4.  | Рисунок 4 – Зависимость размера выборки для логистической регрессии от величины отношения шансов (от 2 до 3) и мощности (от 80 % до 90 %) . . . . .                                                                                                                                                                 | С. 79  |
| 5.  | Рисунок 5 – Диаграмма ненормального распределение miR-208a в группе больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом . . . . .                                                                                                                                                                               | С. 80  |
| 6.  | Рисунок 6 – Диаграмма нормального распределения показателя уровня креатинина в группе больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом . . . . .                                                                                                                                                             | С. 80  |
| 7.  | Рисунок 7 – Частота приема различных групп антидиабетических препаратов в группе больных стабильной ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа . . . . .                                                                                                                                                | С. 98  |
| 8.  | Рисунок 8 – ROC-кривая для многофакторной модели прогнозирования увеличения толщины эпикардальной жировой ткани у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий без метаболически нездорового фенотипа ожирения и сахарного диабета (суммарно по всем периодам; n = 71) . . . . . | С. 112 |
| 9.  | Рисунок 9 – ROC-кривая для многофакторной модели прогнозирования увеличения толщины эпикардальной жировой ткани у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий и сахарного диабета (суммарно по всем периодам; n = 51) . . . . .                                                 | С. 115 |
| 10. | Рисунок 10 – ROC-кривая для многофакторной модели                                                                                                                                                                                                                                                                   |        |

- прогнозирования увеличения толщины эпикардальной жировой ткани у больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий с метаболически нездорового фенотипа ожирения (суммарно по всем периодам;  $n = 79$ ). . . . . С. 118
11. Рисунок 11 – ROC-кривая для многофакторной модели прогнозирования наличия МФА у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий без метаболически нездорового фенотипа ожирения и сахарного диабета (суммарно по всем периодам;  $n = 71$ ) . . . . . С. 127
12. Рисунок 12 – ROC-кривая для многофакторной модели прогнозирования наличия МФА у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий и сахарного диабета (суммарно по всем периодам;  $n = 51$ ) . . . . . С. 129
13. Рисунок 13 – ROC-кривая для многофакторной модели прогнозирования наличия МФА у больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий с метаболически нездорового фенотипа ожирения (суммарно по всем периодам;  $n = 79$ ) . . . . . С. 132
14. Рисунок 14 – ROC-кривая для многофакторной модели прогнозирования укорочения относительной длины теломер у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий без метаболически нездорового фенотипа ожирения и сахарного диабета (суммарно по всем периодам;  $n = 71$ ) . . . . . С. 149
15. Рисунок 15 – ROC-кривая для многофакторной модели прогнозирования укорочения относительной длины теломер у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий и сахарного диабета (суммарно по всем периодам;  $n = 51$ ) . . . . . С. 151
16. Рисунок 16 – ROC-кривая для многофакторной модели

- прогнозирования укорочения относительной длины теломер у больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий с метаболически нездорового фенотипа ожирения (суммарно по всем периодам;  $n = 79$ ) ..... С. 153
17. Рисунок 17 – ROC-кривая для многофакторной модели прогнозирования значений коэффициента паспортный/биологический возраст менее 1 у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий без метаболически нездорового фенотипа ожирения и сахарного диабета (суммарно по всем периодам;  $n = 71$ ) ..... С. 156
18. Рисунок 18 – ROC-кривая для многофакторной модели прогнозирования значений коэффициента паспортный/биологический возраст менее 1 у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий и сахарного диабета (суммарно по всем периодам;  $n = 51$ ) ..... С. 158
19. Рисунок 19 – ROC-кривая для многофакторной модели прогнозирования значений коэффициента паспортный/биологический возраст менее 1 у больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий с метаболически нездорового фенотипа ожирения (суммарно по всем периодам;  $n = 79$ ) ..... С. 160
20. Рисунок 20 – ROC-кривая для многофакторной модели прогнозирования наличия синдрома раннего сосудистого старения у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий без метаболически нездорового фенотипа ожирения и сахарного диабета (суммарно по всем периодам;  $n = 71$ ) ..... С. 165

21. Рисунок 21 – ROC-кривая для многофакторной модели прогнозирования наличия синдрома раннего сосудистого старения у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий и сахарного диабета (суммарно по всем периодам; n = 51) ..... С. 167
22. Рисунок 22 – ROC-кривая для многофакторной модели прогнозирования наличия синдрома раннего сосудистого старения у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий и метаболически нездорового фенотипа ожирения (суммарно по всем периодам; n = 79) ..... С. 170
23. Таблица 1 – Клиническая характеристика участников исследования, n = 459. .... С. 59
24. Таблица 2 – Диагностические критерии сахарного диабета и других нарушений гликемии (ВОЗ, 1999) ..... С. 63
25. Таблица 3 – Последовательность праймеров ..... С. 66
26. Таблица 4 – Клиническая характеристика больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий в зависимости от клинического фенотипа. .... С. 85
27. Таблица 5 – Биохимические показатели крови больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий в зависимости от фенотипа. .... С. 89
28. Таблица 6 – Сопутствующие заболевания у больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий с различными клиническими фенотипами. .... С. 91
29. Таблица 7 – Изменения по электрокардиографии и холтеровскому мониторингу электрокардиографии у больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий с различными клиническими фенотипами .... С. 92
30. Таблица 8 – Данные ультразвукового исследования сердца у больных стабильной ишемической болезнью сердца с

- пограничными стенозами коронарных артерий с различными клиническими фенотипами. .... С. 94
31. Таблица 9 – Данные коронарной ангиографии у больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий с различными клиническими фенотипами. .... С. 95
32. Таблица 10 – Характер медикаментозной терапии на амбулаторном этапе у больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий с различными клиническими фенотипами. .... С. 97
33. Таблица 11 – Показатели маркеров системного воспаления у больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий с различными клиническими фенотипами. .... С. 102
34. Таблица 12 – Биохимические показатели крови у больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий с различными клиническими фенотипами .... С. 104
35. Таблица 13 – Показатели висцерального ожирения у больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий с различными клиническими фенотипами .... С. 107
36. Таблица 14 – Коэффициенты корреляции толщины эпикардальной жировой ткани у больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий с различными клиническими фенотипами .... С. 108
37. Таблица 15 – Значения ковариат в моделях прогнозирования увеличения толщины эпикардальной жировой ткани у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий без метаболически нездорового фенотипа

- ожирения и сахарного диабета. .... С. 111
38. Таблица 16 – Значения ковариат в моделях прогнозирования увеличения толщины эпикардальной жировой ткани у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий и сахарного диабета в моделях логистической регрессии. .... С. 113
39. Таблица 17 – Значения ковариат в моделях прогнозирования увеличения толщины эпикардальной жировой ткани у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий и метаболически нездорового фенотипа ожирения. .... С. 116
40. Таблица 18 – Концентрация микро-РНК у больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий с различными клиническими фенотипами. ... С. 120
41. Таблица 19 – Данные ультразвукового исследования брахицефальных артерий. .... С. 124
42. Таблица 20 – Значения ковариат в моделях прогнозирования наличия МФА у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий без метаболически нездорового фенотипа ожирения и сахарного диабета. .... С. 126
43. Таблица – 21 Значения ковариат в моделях прогнозирования наличия МФА у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий и сахарного диабета. .... С. 128
44. Таблица 22 – Значения ковариат в моделях прогнозирования наличия МФА у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий и метаболически нездорового фенотипа ожирения. .... С. 130
45. Таблица 23 – Показатели когнитивной функции и тревожно-депрессивного спектра у больных стабильной ишемической

- болезнью сердца и пограничными стенозами коронарных артерий с различными клиническими фенотипами. . . . . С. 138
46. Таблица 24 – Показатели отдельных субтестов шкалы MMSE у больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий с различными фенотипами. . . . . С. 141
47. Таблица 25 – Показатели сосудистой жесткости, относительная длина теломер и частота синдрома раннего сосудистого старения у больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий и различными фенотипами. . . . . С. 144
48. Таблица 26 – Значения ковариат в моделях прогнозирования укорочения относительной длины теломер у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий без метаболически нездорового фенотипа ожирения и сахарного диабета. . . . . С. 148
49. Таблица 27 – Значения ковариат в моделях прогнозирования укорочения относительной длины теломер у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий и сахарного диабета. . . . . С. 150
50. Таблица 28 – Значения ковариат в моделях прогнозирования укорочения относительной длины теломер у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий и метаболически нездорового фенотипа ожирения. . . . . С. 152
51. Таблица 29 – Значения ковариат в моделях прогнозирования коэффициента «паспортный/биологический возраст» менее 1 у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий без метаболически нездорового фенотипа ожирения и сахарного диабета. . . . . С. 155
52. Таблица 30 – Значения ковариат в моделях прогнозирования коэффициента паспортный/биологический возраст менее 1 у больных ишемической болезнью сердца с пограничными

- стенозами коронарных артерий и сахарного диабета. . . . . С. 157
53. Таблица 31 – Значения ковариат в моделях прогнозирования коэффициента паспортный/биологический возраст менее 1 у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий и метаболически нездорового фенотипа ожирения. . . . . С. 159
54. Таблица 32 – Значения ковариат в моделях прогнозирования наличия синдрома раннего сосудистого старения у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий без метаболически нездорового фенотипа ожирения и сахарного диабета. . . . . С. 163
55. Таблица 33 – Значения ковариат в моделях прогнозирования наличия синдрома раннего сосудистого старения у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий и сахарного диабета. . . . .  
.. С. 166
56. Таблица 34 – Значения ковариат в моделях прогнозирования наличия синдрома раннего сосудистого старения у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий и метаболически нездорового фенотипа ожирения. . . . . С. 169



# **ПРИЛОЖЕНИЕ А**

(справочное)

## **Таблицы по результатам проверки нормальности и гомоскедастичности, по коэффициентам корреляции**

Таблица А. 1 – Результаты проверки нормальности и гомоскедастичности в группах больных с фенотипами ИБС без МНФО и СД (1), ИБС с СД (2) и ИБС с МНФО (3)

| Показатель    | Тест<br>нормально-<br>сти<br>Шапиро –<br>Уилка,<br>р-уровень | Дисперсия<br>[95 % ДИ]                                                    | Отношение<br>дисперсии<br>[95 % ДИ]                               | F-критерий<br>Фишера – уровень<br>коррекция                           |
|---------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Возраст (лет) | 1: 0.072*<br>2: <0.001<br>3: 0.005                           | 1: 43.6 [35.9; 54.1]<br>2: 45.3 [35.2; 60.6]<br>3: 51 [41.6; 64.1]        | 1-2: 1 [0.7; 1.3]<br>1-3: 0.9 [0.6; 1.1]<br>2-3: 0.9 [0.6; 1.3]   | 1-2: 0.810, >0.999<br>1-3: 0.298, 0.893<br>2-3: 0.513, >0.999         |
| ИМТ           | 1: <0.001<br>2: <0.001<br>3: <0.001                          | 1: 8.1 [6.7; 10.1]<br>2: 34.6 [26.9; 46.2]<br>3: 12.4 [10.1; 15.6]        | 1-2: 0.2 [0.2; 0.3]<br>1-3: 0.7 [0.5; 0.9]<br>2-3: 2.8 [2; 4]     | 1-2: <0.001*, <0.001*<br>1-3: 0.005*, 0.005*<br>2-3: <0.001*, <0.001* |
| САД офисное   | 1: <0.001<br>2: <0.001<br>3: <0.001                          | 1: 304.2 [250; 378.4]<br>2: 337.3 [261.9; 450.9]<br>3: 409 [333.5; 513.5] | 1-2: 0.9 [0.6; 1.3]<br>1-3: 0.7 [0.6; 1]<br>2-3: 0.8 [0.6; 1.2]   | 1-2: 0.542, 0.570<br>1-3: 0.052, 0.156<br>2-3: 0.285, 0.570           |
| ДАД офисное   | 1: <0.001<br>2: <0.001<br>3: <0.001                          | 1: 114.4 [94; 142.3]<br>2: 80.4 [62.5; 107.5]<br>3: 130.1 [106.1; 163.4]  | 1-2: 1.4 [1; 2]<br>1-3: 0.9 [0.7; 1.2]<br>2-3: 0.6 [0.4; 0.9]     | 1-2: 0.048*, 0.097<br>1-3: 0.398, 0.398<br>2-3: 0.008*, 0.024*        |
| СКФ           | 1: 0.126*<br>2: 0.114*<br>3: 0.108*                          | 1: 147 [120.8; 182.8]<br>2: 155 [118.9; 210.6]<br>3: 176.2 [143.4; 221.7] | 1-2: 0.9 [0.7; 1.3]<br>1-3: 0.8 [0.6; 1.1]<br>2-3: 0.9 [0.6; 1.3] | 1-2: 0.753, 0.996<br>1-3: 0.237, 0.710<br>2-3: 0.498, 0.996           |
| Толщина КИМ   | 1: 0.001<br>2: 0.004<br>3: 0.001                             | 1: 0 [0; 0]<br>2: 0 [0; 0]<br>3: 0 [0; 0]                                 | 1-2: 1.4 [0.8; 2.4]<br>1-3: 1 [0.6; 1.6]<br>2-3: 0.7 [0.4; 1.2]   | 1-2: 0.222, 0.552<br>1-3: 0.919, 0.919<br>2-3: 0.184, 0.552           |
| Возраст       | 1: 0.021                                                     | 1: 87.3 [69.1; 113.7]                                                     | 1-2: 1 [0.6; 1.4]                                                 | 1-2: 0.824, 0.824                                                     |

|                                |                                     |                                                                                          |                                                                   |                                                                         |
|--------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| манифестации<br>АГ             | 2: 0.024<br>3: 0.025                | 2: 91 [68.5; 126.8]<br>3: 73 [57.6; 95.4]                                                | 1-3: 1.2 [0.8; 1.7]<br>2-3: 1.2 [0.8; 1.9]                        | 1-3: 0.321, 0.798<br>2-3: 0.266, 0.798                                  |
| Длительность<br>АГ             | 1: <0.001<br>2: <0.001<br>3: <0.001 | 1: 7694.3 [6088.1; 10035.7]<br>2: 10495.7 [7913; 14594.1]<br>3: 7637.6 [6037.9; 9973.2]  | 1-2: 0.7 [0.5; 1.1]<br>1-3: 1 [0.7; 1.4]<br>2-3: 1.4 [0.9; 2.1]   | 1-2: 0.116, 0.326<br>1-3: 0.967, 0.967<br>2-3: 0.109, 0.326             |
| Возраст<br>манифестации<br>ИБС | 1: 0.012<br>2: <0.001<br>3: 0.207*  | 1: 59 [48.2; 74]<br>2: 65.3 [50.1; 88.5]<br>3: 57.6 [46.7; 72.9]                         | 1-2: 0.9 [0.6; 1.3]<br>1-3: 1 [0.8; 1.4]<br>2-3: 1.1 [0.8; 1.6]   | 1-2: 0.567, >0.999<br>1-3: 0.880, >0.999<br>2-3: 0.488, >0.999          |
| Длительность<br>ИБС            | 1: <0.001<br>2: <0.001<br>3: <0.001 | 1: 5062.3 [4135.2; 6342.1]<br>2: 3973.6 [3047.8; 5398.5]<br>3: 5726.4 [4644.2; 7238.7]   | 1-2: 1.3 [0.9; 1.8]<br>1-3: 0.9 [0.6; 1.2]<br>2-3: 0.7 [0.5; 1]   | 1-2: 0.194, 0.388<br>1-3: 0.431, 0.431<br>2-3: 0.053, 0.159             |
| Возраст<br>развития ИМ         | 1: 0.384*<br>2: 0.043<br>3: 0.201*  | 1: 47.6 [30.6; 84.2]<br>2: 49.2 [30.3; 93.8]<br>3: 55.4 [37.5; 90.1]                     | 1-2: 1 [0.4; 2]<br>1-3: 0.9 [0.4; 1.7]<br>2-3: 0.9 [0.4; 1.9]     | 1-2: 0.922, >0.999<br>1-3: 0.669, >0.999<br>2-3: 0.767, >0.999          |
| Длительность<br>терапии АГ     | 1: <0.001<br>2: <0.001<br>3: <0.001 | 1: 4427.8 [3562.3; 5653.9]<br>2: 9283.2 [7031.3; 12827.4]<br>3: 7789.1 [6189.8; 10103.2] | 1-2: 0.5 [0.3; 0.7]<br>1-3: 0.6 [0.4; 0.8]<br>2-3: 1.2 [0.8; 1.8] | 1-2: <0.001*, <0.001*<br>1-3: <0.001*, 0.002*<br>2-3: 0.364, 0.364      |
| Уровень<br>глюкозы<br>натощак  | 1: <0.001<br>2: <0.001<br>3: <0.001 | 1: 0.6 [0.5; 0.7]<br>2: 10.9 [8.5; 14.6]<br>3: 1 [0.8; 1.2]                              | 1-2: 0.1 [0; 0.1]<br>1-3: 0.6 [0.4; 0.8]<br>2-3: 11.3 [8; 16.1]   | 1-2: <0.001*, <0.001*<br>1-3: <0.001*, <0.001*<br>2-3: <0.001*, <0.001* |
| Мочевая<br>кислота             | 1: <0.001<br>2: 0.005<br>3: 0.505   | 1: 10396.9 [8399.2; 13206.9]<br>2: 8896.7 [6768.2; 12220.4]<br>3: 11571 [9122.3; 15163]  | 1-2: 1.2 [0.8; 1.7]<br>1-3: 0.9 [0.6; 1.3]<br>2-3: 0.8 [0.5; 1.1] | 1-2: 0.423, 0.847<br>1-3: 0.532, 0.847<br>2-3: 0.192, 0.576             |
| Креатинин                      | 1: 0.002<br>2: 0.190*<br>3: 0.120*  | 1: 218.6 [175.9; 279.1]<br>304.1 [231.3; 417.7]<br>3: 279.2 [220.3; 365.4]               | 1-2: 0.7 [0.5; 1]<br>1-3: 0.8 [0.6; 1.1]<br>2-3: 1.1 [0.7; 1.6]   | 1-2: 0.078, 0.234<br>1-3: 0.159, 0.317<br>2-3: 0.658, 0.658             |
| Мочевина                       | 1: <0.001<br>2: <0.001<br>3: 0.016  | 1: 2.4 [2; 3.1]<br>2: 3.2 [2.4; 4.4]<br>3: 2.7 [2.1; 3.6]                                | 1-2: 0.8 [0.5; 1.1]<br>1-3: 0.9 [0.6; 1.3]<br>2-3: 1.2 [0.8; 1.7] | 1-2: 0.172, 0.516<br>1-3: 0.531, 0.895<br>2-3: 0.448, 0.895             |
| вчСРБ                          | 1: <0.001<br>2: <0.001<br>3: <0.001 | 1: 33.6 [27.5; 41.8]<br>2: 79.2 [61.5; 105.9]<br>3: 39.5 [32.2; 49.6]                    | 1-2: 0.4 [0.3; 0.6]<br>1-3: 0.9 [0.6; 1.1]<br>2-3: 2 [1.4; 2.9]   | 1-2: <0.001*, <0.001*<br>1-3: 0.289, 0.289<br>2-3: <0.001*, <0.001*     |
| АСТ                            | 1: <0.001<br>2: <0.001              | 1: 249.6 [205.1; 310.4]<br>2: 338.7 [262.9; 452.8]                                       | 1-2: 0.7 [0.5; 1]<br>1-3: 1.4 [1; 1.9]                            | 1-2: 0.073, 0.073<br>1-3: 0.035*, 0.069                                 |

|                                    |                                     |                                                                                                            |                                                                   |                                                                     |
|------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
|                                    | 3:<0.001                            | 3: 180 [146.4; 226.9]                                                                                      | 2-3: 1.9 [1.3; 2.7]                                               | 2-3: <0.001*, <0.001*                                               |
| АЛТ                                | 1:<0.001<br>2:<0.001<br>3:<0.001    | 1: 342.1 [281.1; 425.4]<br>2: 519.3 [403.1; 694.2]<br>3: 398.5 [324; 502.2]                                | 1-2: 0.7 [0.5; 0.9]<br>1-3: 0.9 [0.6; 1.2]<br>2-3: 1.3 [0.9; 1.9] | 1-2: 0.014*, 0.043*<br>1-3: 0.318, 0.318<br>2-3: 0.130, 0.261       |
| NTproBNP                           | 1:<0.001<br>2:<0.001<br>3:<0.001    | 1: 155201.3 [105072.5;<br>252364.6]<br>2: 180565.9 [120598.4;<br>299910.9]<br>3: 77976.2 [48741.3; 144466] | 1-2: 0.9 [0.5; 1.6]<br>1-3: 2 [1; 3.9]<br>2-3: 2.3 [1.1; 4.6]     | 1-2: 0.634, 0.634<br>1-3: 0.062, 0.125<br>2-3: 0.025*, 0.076        |
| ОХС                                | 1: <0.001<br>2: <0.001<br>3: 0.003  | 1: 1.5 [1.2; 1.8]<br>2: 3.4 [2.6; 4.5]<br>3: 1.8 [1.5; 2.3]                                                | 1-2: 0.4 [0.3; 0.6]<br>1-3: 0.8 [0.6; 1.1]<br>2-3: 1.9 [1.3; 2.6] | 1-2: <0.001*, <0.001*<br>1-3: 0.174, 0.174<br>2-3: <0.001*, <0.001* |
| ЛПВП                               | 1: <0.001<br>2: <0.001<br>3: <0.001 | 1: 0.1 [0.1; 0.2]<br>2: 0.3 [0.2; 0.4]<br>3: 0.1 [0.1; 0.1]                                                | 1-2: 0.4 [0.3; 0.6]<br>1-3: 1.1 [0.8; 1.4]<br>2-3: 2.6 [1.8; 3.7] | 1-2: <0.001*, <0.001*<br>1-3: 0.745, 0.745<br>2-3: <0.001*, <0.001* |
| ЛПНП                               | 1:0.001<br>2:<0.001<br>3:<0.001     | 1: 1.1 [0.9; 1.4]<br>2: 2.2 [1.7; 2.9]<br>3: 1.3 [1; 1.6]                                                  | 1-2: 0.5 [0.4; 0.7]<br>1-3: 0.9 [0.6; 1.2]<br>2-3: 1.7 [1.2; 2.4] | 1-2: <0.001*, <0.001*<br>1-3: 0.332, 0.332<br>2-3: 0.002*, 0.004*   |
| ТГ                                 | 1:<0.001<br>2:<0.001<br>3:<0.001    | 1: 0.5 [0.4; 0.6]<br>2: 1.7 [1.3; 2.3]<br>3: 0.6 [0.5; 0.7]                                                | 1-2: 0.3 [0.2; 0.4]<br>1-3: 0.9 [0.7; 1.2]<br>2-3: 2.9 [2.1; 4.2] | 1-2: <0.001*, <0.001*<br>1-3: 0.418, 0.418<br>2-3: <0.001*, <0.001* |
| Ствол ЛКА                          | 1: 0.004<br>2: 0.005<br>3: 0.037    | 1: 277.3 [174.6; 507.2]<br>2: 394 [233.2; 804.7]<br>3: 261.7 [149.4; 572.4]                                | 1-2: 0.7 [0.3; 1.6]<br>1-3: 1.1 [0.4; 2.4]<br>2-3: 1.5 [0.6; 3.7] | 1-2: 0.381, >0.999<br>1-3: 0.919, >0.999<br>2-3: 0.384, >0.999      |
| ПНА,<br>проксимальное<br>поражение | 1: 0.010<br>2: 0.012<br>3: 0.352*   | 1: 278.1 [210; 385.9]<br>2: 474.3 [328.7; 744.2]<br>3: 317.4 [226.8; 475.8]                                | 1-2: 0.6 [0.3; 1]<br>1-3: 0.9 [0.5; 1.4]<br>2-3: 1.5 [0.9; 2.6]   | 1-2: 0.033*, 0.100<br>1-3: 0.575, 0.575<br>2-3: 0.148, 0.295        |
| ПНА,<br>срединное<br>поражение     | 1: 0.424*<br>2: 0.069*<br>3: 0.064* | 1: 278.3 [205.8; 397.3]<br>2: 398.7 [280.9; 610.3]<br>3: 266.8 [198.4; 377.9]                              | 1-2: 0.7 [0.4; 1.1]<br>1-3: 1 [0.7; 1.7]<br>2-3: 1.5 [0.9; 2.5]   | 1-2: 0.157, 0.331<br>1-3: 0.856, 0.856<br>2-3: 0.110, 0.331         |
| ПНА,<br>дистальное<br>поражение    | 1: 0.024<br>2: 0.007<br>3: 0.121*   | 1: 616.7 [365; 1259.4]<br>2: 597.3 [364.2; 1156]<br>3: 451.4 [272.7; 888.3]                                | 1-2: 1 [0.4; 2.4]<br>1-3: 1.4 [0.6; 3.3]<br>2-3: 1.3 [0.6; 3]     | 1-2: 0.933, >0.999<br>1-3: 0.466, >0.999<br>2-3: 0.505, >0.999      |

|                                                   |                                    |                                                                                |                                                                   |                                                                |
|---------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| 1<br>Диагональная<br>артерия                      | 1: 0.063*<br>2: 0.001<br>3: 0.074* | 1: 373.3 [252.7; 607]<br>2: 682.9 [458.2; 1125.9]<br>3: 448.8 [284.6; 811]     | 1-2: 0.5 [0.3; 1]<br>1-3: 0.8 [0.4; 1.6]<br>2-3: 1.5 [0.7; 3]     | 1-2: 0.059, 0.176<br>1-3: 0.579, 0.579<br>2-3: 0.243, 0.485    |
| 2<br>Диагональная<br>артерия                      | 1: 0.031<br>2: 0.018<br>3: 0.006   | 1: 737.6 [421.1; 1613.1]<br>2: 478.6 [286.2; 958.7]<br>3: 1024.2 [514; 2952.7] | 1-2: 1.5 [0.6; 3.9]<br>1-3: 0.7 [0.2; 2]<br>2-3: 0.5 [0.1; 1.2]   | 1-2: 0.333, 0.665<br>1-3: 0.518, 0.665<br>2-3: 0.124, 0.372    |
| Интермедиа                                        | 1: 0.001<br>2: <0.001<br>3: 0.001  | 1: 492.3 [240.3; 1516.1]<br>2: 339 [193.6; 741.4]<br>3: 3.8 [180.9; 1714.3]    | 1-2: 1.5 [0.5; 5]<br>1-3: 1.2 [0.2; 4.7]<br>2-3: 0.8 [0.2; 2.5]   | 1-2: 0.472, >0.999<br>1-3: 0.842, >0.999<br>2-3: 0.684, >0.999 |
| Огибающая<br>ветвь,<br>проксимальное<br>поражение | 1: 0.027<br>2: 0.001<br>3: 0.036   | 1: 380.9 [270.7; 575.6]<br>2: 728.1 [464.9; 1300.8]<br>3: 404.8 [277.4; 645.9] | 1-2: 0.5 [0.3; 1]<br>1-3: 0.9 [0.5; 1.6]<br>2-3: 1.8 [0.9; 3.6]   | 1-2: 0.037*, 0.111<br>1-3: 0.824, 0.824<br>2-3: 0.075, 0.149   |
| Огибающая<br>ветвь,<br>дистальное<br>поражение    | 1: 0.072*<br>2: 0.001<br>3: 0.003  | 1: 388.4 [260.7; 640.4]<br>2: 768 [476.3; 1442.4]<br>3: 260.5 [174; 432.6]     | 1-2: 0.5 [0.2; 1]<br>1-3: 1.5 [0.8; 2.8]<br>2-3: 2.9 [1.5; 6.2]   | 1-2: 0.053, 0.105<br>1-3: 0.220, 0.220<br>2-3: 0.002*, 0.007*  |
| Ветвь тупого<br>края                              | 1: 0.048<br>2: 0.002<br>3: 0.015   | 1: 333.8 [221.8; 558.7]<br>2: 653.5 [425.1; 1132.2]<br>3: 464.7 [290.5; 860.9] | 1-2: 0.5 [0.3; 1]<br>1-3: 0.7 [0.3; 1.4]<br>2-3: 1.4 [0.7; 2.9]   | 1-2: 0.049*, 0.146<br>1-3: 0.346, 0.693<br>2-3: 0.367, 0.693   |
| Задняя<br>межжелудочко<br>вая ветвь               | 1: 0.007<br>2: 0.002<br>3: 0.033   | 1: 409 [226.9; 947.4]<br>2: 640.7 [370.6; 1366.8]<br>3: 433.2 [250.5; 924]     | 1-2: 0.6 [0.2; 1.7]<br>1-3: 0.9 [0.4; 2.5]<br>2-3: 1.5 [0.6; 3.7] | 1-2: 0.369, >0.999<br>1-3: 0.917, >0.999<br>2-3: 0.401, >0.999 |
| ПКА,<br>проксимальное<br>поражение                | 1: 0.061*<br>2: 0.005<br>3: 0.011  | 1: 270.8 [196; 398.5]<br>2: 304.4 [207.8; 488.7]<br>3: 317.5 [223.7; 486.1]    | 1-2: 0.9 [0.5; 1.5]<br>1-3: 0.9 [0.5; 1.4]<br>2-3: 1 [0.5; 1.7]   | 1-2: 0.665, >0.999<br>1-3: 0.545, >0.999<br>2-3: 0.893, >0.999 |
| ПКА<br>срединное<br>поражение                     | 1: 0.033<br>2: 0.013<br>3: <0.001  | 1: 484.1 [343.1; 734.6]<br>2: 550.8 [380.3; 868.8]<br>3: 457.5 [332; 671.1]    | 1-2: 0.9 [0.5; 1.5]<br>1-3: 1.1 [0.6; 1.8]<br>2-3: 1.2 [0.7; 2.1] | 1-2: 0.645, >0.999<br>1-3: 0.825, >0.999<br>2-3: 0.490, >0.999 |
| ПКА<br>дистальное<br>поражение                    | 1: 0.206*<br>2: 0.006<br>3: 0.173* | 1: 455.1 [272.2; 911.6]<br>2: 532.5 [318.5; 1066.7]<br>3: 512.1 [320.1; 948.8] | 1-2: 0.9 [0.4; 2]<br>1-3: 0.9 [0.4; 2]<br>2-3: 1 [0.5; 2.4]       | 1-2: 0.716, >0.999<br>1-3: 0.785, >0.999<br>2-3: 0.913, >0.999 |
| Задняя<br>межжелудочко                            | 1: 0.065*<br>2: 0.001              | 1: 1000 [536; 2487.2]<br>2: 753.1 [459.1; 1457.4]                              | 1-2: 1.3 [0.5; 3.7]<br>1-3: 1.8 [0.5; 5.8]                        | 1-2: 0.524, >0.999<br>1-3: 0.333, >0.999                       |

|                                      |                                     |                                                                                        |                                                                   |                                                                   |
|--------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| вая ветвь                            | 3: 0.004                            | 3: 542.1 [264.7; 1669.5]                                                               | 2-3: 1.4 [0.4; 3.7]                                               | 2-3: 0.603, >0.999                                                |
| Баллы по<br>сцинтиграфии<br>миокарда | 1: <0.001<br>2: 0.002<br>3: <0.001  | 1: 8.7 [6.4; 12.5]<br>2: 23.2 [15.9; 37]<br>3: 12.2 [9.2; 16.9]                        | 1-2: 0.4 [0.2; 0.6]<br>1-3: 0.7 [0.5; 1.1]<br>2-3: 1.9 [1.2; 3.3] | 1-2: <0.001*, <0.001*<br>1-3: 0.146, 0.146<br>2-3: 0.011*, 0.022* |
| Левое<br>предсердие                  | 1: 0.005<br>2: 0.066*<br>3: 0.054*  | 1: 0.6 [0.5; 0.9]<br>2: 0.7 [0.5; 0.9]<br>3: 0.7 [0.6; 1]                              | 1-2: 1 [0.6; 1.5]<br>1-3: 0.8 [0.6; 1.3]<br>2-3: 0.9 [0.6; 1.4]   | 1-2: 0.884, >0.999<br>1-3: 0.439, >0.999<br>2-3: 0.562, >0.999    |
| КДР ЛЖ                               | 1: <0.001<br>2: 0.001<br>3: <0.001  | 1: 0.4 [0.3; 0.6]<br>2: 0.4 [0.3; 0.6]<br>3: 0.5 [0.4; 0.7]                            | 1-2: 1 [0.7; 1.6]<br>1-3: 0.9 [0.6; 1.3]<br>2-3: 0.8 [0.5; 1.3]   | 1-2: 0.847, >0.999<br>1-3: 0.457, >0.999<br>2-3: 0.377, >0.999    |
| КСР ЛЖ                               | 1: <0.001<br>2: <0.001<br>3: <0.001 | 1: 0.3 [0.2; 0.4]<br>2: 0.4 [0.3; 0.5]<br>3: 0.3 [0.2; 0.4]                            | 1-2: 0.8 [0.5; 1.3]<br>1-3: 1.1 [0.7; 1.7]<br>2-3: 1.3 [0.9; 2.1] | 1-2: 0.400, 0.799<br>1-3: 0.611, 0.799<br>2-3: 0.187, 0.560       |
| Задняя стенка<br>ЛЖ                  | 1: <0.001<br>2: 0.001<br>3: <0.001  | 1: 0 [0; 0.1]<br>2: 0 [0; 0]<br>3: 0 [0; 0]                                            | 1-2: 2.5 [1.6; 3.8]<br>1-3: 1.9 [1.3; 2.9]<br>2-3: 0.8 [0.5; 1.2] | 1-2: <0.001*, <0.001*<br>1-3: 0.002*, 0.005*<br>2-3: 0.261, 0.261 |
| Межжелудочк<br>овая<br>перегородка   | 1: <0.001<br>2: 0.012<br>3: <0.001  | 1: 0.1 [0; 0.1]<br>2: 0 [0; 0]<br>3: 0.1 [0; 0.1]                                      | 1-2: 2.2 [1.4; 3.4]<br>1-3: 1.1 [0.7; 1.6]<br>2-3: 0.5 [0.3; 0.8] | 1-2: <0.001*, 0.001*<br>1-3: 0.716, 0.716<br>2-3: 0.002*, 0.003*  |
| Ударный<br>объем                     | 1: 0.081*<br>2: 0.184*<br>3: 0.245* | 1: 185.4 [134.5; 271.9]<br>2: 200.6 [140; 311.5]<br>3: 154.7 [112.5; 226.1]            | 1-2: 0.9 [0.5; 1.6]<br>1-3: 1.2 [0.7; 2]<br>2-3: 1.3 [0.8; 2.2]   | 1-2: 0.761, 0.980<br>1-3: 0.472, 0.980<br>2-3: 0.327, 0.980       |
| Фракция<br>выброса                   | 1: <0.001<br>2: <0.001<br>3: <0.001 | 1: 60.1 [49; 75.5]<br>2: 61 [47.2; 81.7]<br>3: 41.6 [33.6; 52.9]                       | 1-2: 1 [0.7; 1.4]<br>1-3: 1.4 [1.1; 2]<br>2-3: 1.5 [1; 2.1]       | 1-2: 0.928, 0.928<br>1-3: 0.022*, 0.066<br>2-3: 0.033*, 0.066     |
| ИММЛЖ М                              | 1: <0.001<br>2: <0.001<br>3: <0.001 | 1: 4749.2 [3740.7; 6231.1]<br>2: 5887.2 [4309.9; 8526.5]<br>3: 5259.9 [4118.7; 6953.9] | 1-2: 0.8 [0.5; 1.2]<br>1-3: 0.9 [0.6; 1.3]<br>2-3: 1.1 [0.7; 1.7] | 1-2: 0.307, 0.922<br>1-3: 0.582, >0.999<br>2-3: 0.592, >0.999     |
| ИММЛЖ Ж                              | 1: <0.001<br>2: <0.001<br>3: <0.001 | 1: 3729.2 [2642.1; 53612.]<br>2: 4821.1 [3092.5; 6246.1]<br>3: 4591.2 [3811.5; 5531.2] | 1-2: 0.7 [0.4; 1.1]<br>1-3: 0.8 [0.6; 1.3]<br>2-3: 1.1 [0.5; 1.8] | 1-2: 0.507, >0.999<br>1-3: 0.591, >0.999<br>2-3: 0.582, >0.999    |
| Баллы HADS,<br>тревога               | 1: 0.456*<br>2: 0.027<br>3: 0.023   | 1: 9.7 [7.2; 13.9]<br>2: 16 [11.2; 24.8]<br>3: 10.9 [8.1; 15.3]                        | 1-2: 0.6 [0.4; 1]<br>1-3: 0.9 [0.6; 1.4]<br>2-3: 1.5 [0.9; 2.5]   | 1-2: 0.052, 0.157<br>1-3: 0.632, 0.632<br>2-3: 0.122, 0.244       |

|                                                                                    |                                     |                                                                 |                                                                    |                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Баллы HADS,<br>депрессия                                                           | 1: 0.017<br>2: 0.016<br>3: 0.001    | 1: 5.8 [4.3; 8.3]<br>2: 10.6 [7.4; 16.4]<br>3: 10.4 [7.8; 14.6] | 1-2: 0.5 [0.3; 0.9]<br>1-3: 0.6 [0.4; 0.9]<br>2-3: 1 [0.6; 1.7]    | 1-2: 0.020*, 0.040*<br>1-3: 0.013*, 0.040*<br>2-3: 0.927, 0.927         |
| Баллы MMSE                                                                         | 1: 0.001<br>2: 0.022<br>3: 0.003    | 1: 4.3 [3.2; 6.2]<br>2: 3.5 [2.4; 5.4]<br>3: 7.1 [5.3; 10]      | 1-2: 1.2 [0.7; 2]<br>1-3: 0.6 [0.4; 1]<br>2-3: 0.5 [0.3; 0.8]      | 1-2: 0.438, 0.438<br>1-3: 0.032*, 0.065<br>2-3: 0.008*, 0.023*          |
| CAVI                                                                               | 1: 0.001<br>2: 0.025<br>3: 0.311*   | 1: 1.9 [1.4; 2.7]<br>2: 1.2 [0.8; 1.8]<br>3: 1.2 [0.9; 1.7]     | 1-2: 1.6 [0.9; 2.7]<br>1-3: 1.6 [1; 2.5]<br>2-3: 1 [0.6; 1.6]      | 1-2: 0.077, 0.178<br>1-3: 0.059, 0.178<br>2-3: 0.907, 0.907             |
| Индекс<br>аугментации                                                              | 1: <0.001<br>2: <0.001<br>3: 0.002  | 1: 0 [0; 0]<br>2: 0.1 [0.1; 0.1]<br>3: 0 [0; 0]                 | 1-2: 0.4 [0.3; 0.7]<br>1-3: 1.5 [1; 2.4]<br>2-3: 3.5 [2.2; 5.9]    | 1-2: 0.001*, 0.002*<br>1-3: 0.078, 0.078<br>2-3: <0.001*, <0.001*       |
| Лодыжечно-<br>плечевой<br>индекс                                                   | 1: 0.026<br>2: 0.037<br>3: 0.007    | 1: 0 [0; 0]<br>2: 0 [0; 0]<br>3: 0 [0; 0]                       | 1-2: 1 [0.6; 1.7]<br>1-3: 1.1 [0.7; 1.8]<br>2-3: 1.1 [0.7; 1.9]    | 1-2: >0.999, >0.999<br>1-3: 0.573, >0.999<br>2-3: 0.608, >0.999         |
| Скорость<br>распространен<br>ия пульсовой<br>волны                                 | 1: <0.001<br>2: 0.010<br>3: <0.001  | 1: 2.3 [1.7; 3.3]<br>2: 1.7 [1.2; 2.6]<br>3: 1.4 [1; 1.9]       | 1-2: 1.4 [0.8; 2.3]<br>1-3: 1.7 [1.1; 2.7]<br>2-3: 1.2 [0.8; 2.1]  | 1-2: 0.249, 0.498<br>1-3: 0.025*, 0.076<br>2-3: 0.396, 0.498            |
| Значение<br>коэффициента<br>соотношения<br>паспортный/би<br>ологический<br>возраст | 1: 0.003<br>2: 0.009<br>3: <0.001   | 1: 0 [0; 0]<br>2: 0 [0; 0]<br>3: 0 [0; 0]                       | 1-2: 4.1 [2.4; 6.9]<br>1-3: 1.4 [0.9; 2.2]<br>2-3: 0.3 [0.2; 0.6]  | 1-2: <0.001*, <0.001*<br>1-3: 0.182, 0.182<br>2-3: <0.001*, <0.001*     |
| ИЛ-1                                                                               | 1: <0.001<br>2: <0.001<br>3: 0.498* | 1: 14.9 [11; 21.4]<br>2: 86 [60.2; 132.8]<br>3: 0 [0; 0]        | 1-2: 0.2 [0.1; 0.3]<br>1-3: 3.2 [0.9; 12.5]<br>2-3: 2.8 [1.7; 4.7] | 1-2: <0.001*, <0.001*<br>1-3: 0.074, 0.074<br>2-3: <0.001*, <0.001*     |
| ИЛ-6                                                                               | 1: <0.001<br>2: <0.001<br>3: <0.001 | 1: 75.9 [55.8; 109.2]<br>2: 12.2 [8.6; 18.9]<br>3: 0 [0; 0.1]   | 1-2: 6.2 [3.6; 10.3]<br>1-3: 0 [0; 0.1]<br>2-3: 0.2 [0.1; 0.4]     | 1-2: <0.001*, <0.001*<br>1-3: <0.001*, <0.001*<br>2-3: <0.001*, <0.001* |
| ИЛ-8                                                                               | 1: 0.001<br>2: 0.013<br>3: 0.750*   | 1: 30.7 [22.4; 44.7]<br>2: 19.6 [13.7; 30.3]<br>3: 0 [0; 0]     | 1-2: 1.6 [0.9; 2.6]<br>1-3: 2.6 [0.9; 9.3]<br>2-3: 0.6 [0.4; 1]    | 1-2: 0.102, 0.175<br>1-3: 0.087, 0.175<br>2-3: 0.058, 0.175             |

|                                |                                     |                                                                                   |                                                                   |                                                                         |
|--------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| ИЛ-10                          | 1: <0.001<br>2: <0.001<br>3: <0.001 | 1: 22.8 [16.8; 32.8]<br>2: 71.7 [50.2; 110.7]<br>3: 30.8 [23; 43.3]               | 1-2: 0.3 [0.2; 0.5]<br>1-3: 0.5 [0.3; 0.8]<br>2-3: 13 [7.9; 22]   | 1-2: <0.001*, <0.001*<br>1-3: 0.002*, 0.002*<br>2-3: <0.001*, <0.001*   |
| МСР                            | 1: <0.001<br>2: 0.008<br>3: <0.001  | 1: 6244.7 [4590.9; 8991]<br>2: 1154.5 [808.3; 1784]<br>3: 49.5 [36; 72.4]         | 1-2: 5.4 [3.2; 9]<br>1-3: 1.5 [0.9; 2.5]<br>2-3: 1.5 [0.9; 2.5]   | 1-2: <0.001*, <0.001*<br>1-3: 0.086, 0.172<br>2-3: 0.135, 0.172         |
| ФНО -альфа                     | 1: <0.001<br>2: <0.001<br>3: <0.001 | 1: 1.3 [1; 1.9]<br>2: 0.9 [0.6; 1.4]<br>3: 32.8 [24.1; 47.2]                      | 1-2: 1.5 [0.9; 2.5]<br>1-3: 0.9 [0.6; 1.5]<br>2-3: 1.2 [0.7; 2]   | 1-2: 0.126, 0.377<br>1-3: 0.788, >0.999<br>2-3: 0.510, >0.999           |
| VEGF                           | 1: <0.001<br>2: <0.001<br>3: <0.001 | 1: 23404.8 [17241.4; 33601.6]<br>2: 20083 [14059.7; 31033.1]<br>3: 5.5 [4.1; 7.8] | 1-2: 1.2 [0.7; 1.9]<br>1-3: 4.2 [2.6; 6.6]<br>2-3: 1.9 [1.2; 3.2] | 1-2: 0.572, 0.572<br>1-3: <0.001*, <0.001*<br>2-3: 0.009*, 0.019*       |
| Относительная<br>длина теломер | 1: <0.001<br>2: 0.375*<br>3: 0.002  | 1: 0.3 [0.2; 0.5]<br>2: 0.1 [0.1; 0.1]<br>3: 793.2 [593.1; 1115.4]                | 1-2: 4.1 [2.4; 6.9]<br>1-3: 7.9 [5; 12.5]<br>2-3: 0.2 [0.1; 0.3]  | 1-2: <0.001*, <0.001*<br>1-3: <0.001*, <0.001*<br>2-3: <0.001*, <0.001* |
| ММП-9                          | 1: 0.046<br>2: <0.001<br>3: <0.001  | 1: 42836.3 [31555.9; 61499]<br>2: 11331.8 [7933.2; 17510.4]<br>3: 0.7 [0.6; 1]    | 1-2: 3.8 [2.2; 6.3]<br>1-3: 1.8 [1.1; 2.8]<br>2-3: 0.3 [0.2; 0.5] | 1-2: <0.001*, <0.001*<br>1-3: 0.014*, 0.014*<br>2-3: <0.001*, <0.001*   |
| тЭЖТ                           | 1: 0.003<br>2: <0.001<br>3: <0.001  | 1: 2.6 [1.9; 3.7]<br>2: 2 [1.4; 3]<br>3: 0.5 [0.4; 0.7]                           | 1-2: 1.3 [0.8; 2.1]<br>1-3: 0.7 [0.4; 1.1]<br>2-3: 0.8 [0.5; 1.3] | 1-2: 0.341, 0.682<br>1-3: 0.094, 0.281<br>2-3: 0.360, 0.682             |
| Цистотин С                     | 1: <0.001<br>2: <0.001<br>3: 0.037  | 1: 0.1 [0.1; 0.2]<br>2: 0.2 [0.2; 0.3]<br>3: 37230.1 [27838; 52355.8]             | 1-2: 0.6 [0.3; 0.9]<br>1-3: 1.2 [0.7; 1.8]<br>2-3: 1.1 [0.7; 1.9] | 1-2: 0.024*, 0.072<br>1-3: 0.545, >0.999<br>2-3: 0.599, >0.999          |
| АПО А1                         | 1: 0.172*<br>2: <0.001<br>3: 0.116* | 1: 810 [596.7; 1162.9]<br>2: 1874 [1312; 2895.8]<br>3: 61.1 [45.4; 86.8]          | 1-2: 0.4 [0.3; 0.7]<br>1-3: 1.1 [0.7; 1.7]<br>2-3: 1.5 [0.9; 2.4] | 1-2: 0.001*, 0.004*<br>1-3: 0.749, 0.749<br>2-3: 0.137, 0.273           |
| АПО В                          | 1: <0.001<br>2: 0.051*<br>3: 0.003  | 1: 385.5 [284; 553.4]<br>2: 155 [108.5; 239.6]<br>3: 2.5 [1.9; 3.5]               | 1-2: 2.5 [1.5; 4.1]<br>1-3: 1 [0.6; 1.6]<br>2-3: 0.3 [0.2; 0.5]   | 1-2: <0.001*, 0.002*<br>1-3: 0.949, 0.949<br>2-3: <0.001*, <0.001*      |
| миР 21                         | 1: 0.025<br>2: <0.001<br>3: <0.001  | 1: 3.4 [2.5; 4.9]<br>2: 2.9 [2; 4.5]<br>3: 0.2 [0.1; 0.3]                         | 1-2: 1.2 [0.7; 2]<br>1-3: 0.6 [0.4; 1]<br>2-3: 0.8 [0.5; 1.3]     | 1-2: 0.545, 0.613<br>1-3: 0.055, 0.166<br>2-3: 0.306, 0.613             |
| миР 133a                       | 1: 0.043                            | 1: 2.1 [1.5; 3]                                                                   | 1-2: 1.8 [1.1; 3.1]                                               | 1-2: 0.024*, 0.048*                                                     |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                     |                                                                    |                                                                   |                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 2: 0.003<br>3: 0.006                | 2: 1.1 [0.8; 1.8]<br>3: 1289.3 [964; 1813.1]                       | 1-3: 0.6 [0.4; 1]<br>2-3: 0.4 [0.2; 0.7]                          | 1-3: 0.049*, 0.049*<br>2-3: <0.001*, 0.002*                         |
| миР 208a                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 1: <0.001<br>2: 0.001<br>3: <0.001  | 1: 4 [2.9; 5.7]<br>2: 5.2 [3.7; 8.1]<br>3: 551.1 [412.1; 775]      | 1-2: 0.8 [0.4; 1.3]<br>1-3: 0.7 [0.4; 1.1]<br>2-3: 1.3 [0.8; 2.1] | 1-2: 0.284, 0.568<br>1-3: 0.129, 0.388<br>2-3: 0.332, 0.568         |
| миР 499a                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 1: <0.001<br>2: <0.001<br>3: 0.004  | 1: 49.6 [36.5; 71.2]<br>2: 149 [104.3; 230.2]<br>3: 3.8 [2.8; 5.3] | 1-2: 0.3 [0.2; 0.6]<br>1-3: 0.9 [0.6; 1.4]<br>2-3: 3.9 [2.4; 6.6] | 1-2: <0.001*, <0.001*<br>1-3: 0.650, 0.650<br>2-3: <0.001*, <0.001* |
| Индекс<br>висцерального<br>ожирения                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 1: <0.001<br>2: <0.001<br>3: 0.117* | 1: 0.1 [0.1; 0.2]<br>2: 1 [0.7; 1.5]<br>3: 4.1 [3.1; 5.8]          | 1-2: 0.1 [0.1; 0.2]<br>1-3: 1 [0.6; 1.5]<br>2-3: 3 [1.9; 5.1]     | 1-2: <0.001*, <0.001*<br>1-3: 0.886, 0.886<br>2-3: <0.001*, <0.001* |
| Соотношение<br>АПО В/АПО<br>А1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1: 0.005<br>2: <0.001<br>3: <0.001  | 1: 0 [0; 0]<br>2: 0.1 [0.1; 0.2]<br>3: 38.1 [28.5; 53.7]           | 1-2: 0.1 [0.1; 0.2]<br>1-3: 1.3 [0.8; 2.1]<br>2-3: 0.6 [0.3; 0.9] | 1-2: <0.001*, <0.001*<br>1-3: 0.261, 0.261<br>2-3: 0.027*, 0.055    |
| Примечания: символом «*» в столбце «тест нормальности «Шapiro – Уилка» отмечены показатели с распределениями, согласованными с законом нормального распределения, символом «*» в столбце «F-критерий Фишера» отмечены статистически значимо различающиеся по дисперсиям распределений, соответственно и по среднеквадратичным отклонениям (СО), группы. |                                     |                                                                    |                                                                   |                                                                     |



Таблица А. 2 – Коэффициенты корреляции показателей миР-21, миР 133а, миР 208а, миР 499а у больных с различными клиническими фенотипами стабильной ИБС с пограничными стенозами КА

| Название показателя            | миР 21<br>(группа 1) | миР 133а<br>(группа 1) | миР 208а<br>(группа 1) | миР 499а<br>(группа 1) | миР 21<br>(группа 2) | миР 133а<br>(группа 2) | миР 208а<br>(группа 2) | миР 499а<br>(группа 2) | миР 21<br>(группа 3) | миР 133а<br>(группа 3) | миР 208а<br>(группа 3) | миР 499а<br>(группа 3) |
|--------------------------------|----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Возраст, лет                   | -0.1 (0.398)         | -0.04 (0.755)          | -0.12 (0.322)          | -0.25<br>(0.037*)      | -0.01<br>(0.949)     | -0.06<br>(0.691)       | 0.04<br>(0.801)        | -0.01<br>(0.926)       | 0.08<br>(0.472)      | 0.08<br>(0.502)        | -0.07<br>(0.537)       | 0.23<br>(0.047*)       |
| ИМТ, кг/м2                     | 0.03 (0.792)         | -0.11 (0.357)          | -0.18 (0.138)          | -0.08<br>(0.492)       | -0.07<br>(0.631)     | 0.02<br>(0.912)        | -0.08<br>(0.600)       | -0.01<br>(0.959)       | -0.16<br>(0.153)     | -0.14<br>(0.214)       | -0.03<br>(0.827)       | -0.02<br>(0.888)       |
| Возраст манифестации АГ, лет   | -0.12 (0.328)        | -0.06 (0.617)          | 0.04 (0.778)           | -0.18<br>(0.148)       | -0.26<br>(0.070)     | 0 (0.998)              | 0.08<br>(0.586)        | 0.04<br>(0.792)        | 0.12<br>(0.314)      | 0.23<br>(0.049*)       | -0.18<br>(0.125)       | 0.11 (0.343)           |
| Длительность АГ, лет           | 0.01 (0.964)         | 0.05 (0.681)           | -0.03 (0.821)          | -0.06<br>(0.597)       | 0.13<br>(0.374)      | -0.09<br>(0.536)       | -0.04<br>(0.777)       | -0.11<br>(0.437)       | 0.03<br>(0.792)      | -0.14<br>(0.222)       | -0.02<br>(0.839)       | 0.11 (0.339)           |
| Возраст манифестации ИБС, лет  | -0.14 (0.229)        | -0.03 (0.802)          | 0 (0.977)              | -0.14<br>(0.260)       | -0.33<br>(0.018*)    | -0.12<br>(0.399)       | 0.08<br>(0.553)        | -0.04<br>(0.784)       | 0.01<br>(0.956)      | 0.06<br>(0.589)        | -0.05<br>(0.669)       | 0.1 (0.390)            |
| Длительность ИБС, лет          | 0.04 (0.731)         | 0.09 (0.469)           | -0.14 (0.233)          | -0.03<br>(0.786)       | 0.38<br>(0.006*)     | 0.1<br>(0.465)         | -0.01<br>(0.962)       | -0.06<br>(0.696)       | 0.1<br>(0.359)       | 0.06<br>(0.585)        | -0.02<br>(0.862)       | 0.19 (0.104)           |
| Возраст развития ИМ, лет       | 0.04 (0.963)         | 0.04 (0.963)           | 0.04 (0.963)           | -0.68<br>(0.110)       | 0.14<br>(0.729)      | -0.44<br>(0.235)       | -0.3<br>(0.440)        | -0.02<br>(0.966)       | -0.46<br>(0.129)     | -0.38<br>(0.224)       | -0.01<br>(0.974)       | -0.81<br>(0.001*)      |
| Глюкоза крови натощак, ммоль/л | -0.01 (0.903)        | 0.08 (0.487)           | 0.02 (0.890)           | 0.4<br>(<0.001*)       | -0.01<br>(0.956)     | -0.01<br>(0.970)       | 0.05<br>(0.709)        | -0.07<br>(0.649)       | 0.05<br>(0.642)      | -0.1<br>(0.383)        | 0.02<br>(0.831)        | 0.25<br>(0.028*)       |
| вчСРБ, мг/л                    | 0.05 (0.680)         | 0.26 (0.037*)          | -0.01 (0.924)          | 0.1 (0.434)            | 0.34<br>(0.014*)     | 0.26<br>(0.067)        | -0.13<br>(0.355)       | -0.04<br>(0.775)       | 0.04<br>(0.717)      | 0.05<br>(0.643)        | 0.06<br>(0.625)        | -0.11<br>(0.328)       |
| NTproBNP, пг/мл                | 0.02 (0.881)         | 0.1 (0.519)            | -0.36<br>(0.019*)      | -0.05<br>(0.755)       | 0.23<br>(0.165)      | 0.07<br>(0.687)        | 0.1 (0.546)            | -0.42<br>(0.007*)      | 0.05<br>(0.786)      | 0.06<br>(0.772)        | -0.09<br>(0.649)       | -0.24<br>(0.228)       |

| Название показателя | миР 21<br>(группа 1) | миР 133а<br>(группа 1) | миР 208а<br>(группа 1) | миР 499а<br>(группа 1) | миР 21<br>(группа 2) | миР 133а<br>(группа 2) | миР 208а<br>(группа 2) | миР 499а<br>(группа 2) | миР 21<br>(группа 3) | миР 133а<br>(группа 3) | миР 208а<br>(группа 3) | миР 499а<br>(группа 3) |
|---------------------|----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| ОХС, ммоль/л        | 0.12 (0.329)         | 0.08 (0.522)           | 0.06 (0.596)           | 0.02<br>(0.837)        | -0.1<br>(0.479)      | 0.09<br>(0.545)        | 0.41<br>(0.003*)       | -0.23<br>(0.112)       | -0.2<br>(0.072)      | -0.03<br>(0.812)       | 0.19<br>(0.086)        | -0.02<br>(0.854)       |
| ЛПВП, ммоль/л       | -0.01 (0.964)        | -0.01 (0.945)          | 0.08 (0.527)           | 0.12<br>(0.315)        | 0.32<br>(0.024*<br>) | -0.11<br>(0.429)       | -0.04<br>(0.783)       | -0.17<br>(0.236)       | 0 (0.996)            | -0.07<br>(0.546)       | 0.17<br>(0.137)        | -0.03<br>(0.812)       |
| ЛПНП, ммоль/л       | 0.05 (0.664)         | 0.12 (0.313)           | 0.02 (0.840)           | 0.01<br>(0.912)        | -0.19<br>(0.187)     | 0.19<br>(0.180)        | 0.37<br>(0.007*)       | -0.1<br>(0.499)        | -0.27<br>(0.018*)    | -0.04<br>(0.700)       | 0.21<br>(0.066)        | -0.09<br>(0.449)       |
| ТГ, ммоль/л         | -0.06 (0.629)        | 0.08 (0.507)           | -0.23 (0.053)          | 0.04<br>(0.742)        | -0.08<br>(0.588)     | -0.3<br>(0.034*)       | 0.11<br>(0.455)        | -0.11<br>(0.436)       | -0.17<br>(0.128)     | 0.02<br>(0.871)        | 0.16<br>(0.166)        | -0.04<br>(0.720)       |
| ИММЛЖ, г/м2         | 0.26 (0.290)         | -0.16 (0.537)          | -0.02 (0.954)          | 0.3 (0.232)            | -0.03<br>(0.909)     | -0.03<br>(0.885)       | -0.37<br>(0.087)       | -0.05<br>(0.813)       | -0.13<br>(0.537)     | 0.25<br>(0.241)        | -0.18<br>(0.392)       | 0.12 (0.568)           |
| ФВ, %               | -0.27 (0.036*)       | -0.16 (0.236)          | -0.14 (0.294)          | -0.18<br>(0.171)       | -0.09<br>(0.527)     | -0.1<br>(0.488)        | -0.03<br>(0.861)       | -0.06<br>(0.680)       | -0.02<br>(0.891)     | -0.05<br>(0.680)       | 0.06<br>(0.621)        | -0.01<br>(0.919)       |
| СРПВ, м/с           | -0.07 (0.548)        | 0.02 (0.838)           | -0.11 (0.368)          | 0.01<br>(0.914)        | 0.01<br>(0.925)      | -0.18<br>(0.197)       | -0.07<br>(0.635)       | -0.3<br>(0.035*)       | 0.03<br>(0.820)      | 0.05<br>(0.658)        | 0.24<br>(0.032*)       | -0.02<br>(0.828)       |

| Название показателя                                 | миР 21<br>(группа 1) | миР 133а<br>(группа 1) | миР 208а<br>(группа 1) | миР 499а<br>(группа 1) | миР 21<br>(группа 2)  | миР 133а<br>(группа 2) | миР 208а<br>(группа 2) | миР 499а<br>(группа 2) | миР 21<br>(группа 3) | миР 133а<br>(группа 3) | миР 208а<br>(группа 3) | миР 499а<br>(группа 3) |
|-----------------------------------------------------|----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Коэффициент паспортный/<br>биологический<br>возраст | 0.16 (0.192)         | -0.04 (0.742)          | 0.17 (0.150)           | -0.18<br>(0.125)       | 0.1<br>(0.501)        | -0.01<br>(0.950)       | 0.02<br>(0.880)        | -0.09<br>(0.557)       | -0.02<br>(0.845)     | -0.02<br>(0.868)       | -0.27<br>(0.016*)      | -0.16<br>(0.164)       |
| ИЛ -1, пг/мл                                        | -0.11 (0.370)        | 0.04 (0.767)           | -0.32<br>(0.007*)      | -0.22<br>(0.059)       | -0.02<br>(0.895)      | -0.13<br>(0.381)       | 0.25<br>(0.080)        | -0.39<br>(0.005*)      | 0.14<br>(0.213)      | 0.2<br>(0.081)         | -0.06<br>(0.606)       | 0.22 (0.052)           |
| ИЛ-6 пг/мл                                          | 0.05 (0.699)         | 0.12 (0.318)           | 0.01 (0.964)           | 0.04<br>(0.758)        | 0.01<br>(0.924)       | 0.22<br>(0.126)        | 0.22<br>(0.129)        | 0.01<br>(0.947)        | -0.2<br>(0.107)      | -0.04<br>(0.737)       | -0.2<br>(0.118)        | -0.31<br>(0.012*)      |
| ИЛ-8 пг/мл                                          | -0.01 (0.942)        | -0.16 (0.199)          | -0.15 (0.242)          | -0.09<br>(0.484)       | -0.11<br>(0.454)      | -0.12<br>(0.393)       | -0.11<br>(0.461)       | -0.25<br>(0.072)       | 0.16<br>(0.197)      | 0 (0.985)              | -0.11<br>(0.374)       | 0.03 (0.820)           |
| ИЛ -10 пг/мл                                        | 0.04 (0.737)         | 0.05 (0.683)           | 0.07 (0.565)           | -0.07<br>(0.545)       | -0.06<br>(0.696)      | 0.14<br>(0.332)        | -0.16<br>(0.256)       | 0.01<br>(0.927)        | 0.04<br>(0.738)      | 0.19<br>(0.102)        | -0.24<br>(0.035*)      | 0.22 (0.054)           |
| МСР1, пг/мл                                         | -0.16 (0.176)        | 0.16 (0.186)           | -0.14 (0.253)          | -0.01<br>(0.913)       | 0.07<br>(0.604)       | -0.06<br>(0.693)       | -0.24<br>(0.094)       | 0 (0.985)              | 0.06<br>(0.588)      | 0.09<br>(0.431)        | -0.04<br>(0.700)       | -0.07<br>(0.571)       |
| ФНО альфа,<br>пг/мл                                 | -0.05 (0.661)        | 0.33 (0.005*)          | -0.16 (0.183)          | 0 (0.979)              | -0.25<br>(0.077)      | 0.02<br>(0.908)        | 0.07<br>(0.604)        | -0.34<br>(0.015*)      | 0.06<br>(0.604)      | 0.21<br>(0.061)        | 0.02<br>(0.882)        | 0.03 (0.766)           |
| VEGF, пг/мл                                         | 0.03 (0.807)         | -0.06 (0.614)          | 0.06 (0.609)           | 0 (0.992)              | 0.25<br>(0.078)       | -0.04<br>(0.754)       | 0.22<br>(0.115)        | -0.05<br>(0.726)       | -0.05<br>(0.690)     | 0 (0.973)              | -0.08<br>(0.462)       | -0.12<br>(0.283)       |
| Относительная<br>длина теломер,<br>у.е.             | -0.06 (0.611)        | -0.08 (0.502)          | 0.14 (0.262)           | 0.21<br>(0.083)        | 0.33<br>(0.019*)<br>) | -0.02<br>(0.904)       | -0.51<br>(<0.001*)     | 0.07<br>(0.611)        | -0.09<br>(0.411)     | 0.01<br>(0.960)        | -0.07<br>(0.527)       | -0.02<br>(0.890)       |

| Название показателя | миР 21<br>(группа 1) | миР 133а<br>(группа 1) | миР 208а<br>(группа 1) | миР 499а<br>(группа 1) | миР 21<br>(группа 2) | миР 133а<br>(группа 2) | миР 208а<br>(группа 2) | миР 499а<br>(группа 2) | миР 21<br>(группа 3) | миР 133а<br>(группа 3) | миР 208а<br>(группа 3) | миР 499а<br>(группа 3) |
|---------------------|----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| ММП-9, нг/мл        | -0.08 (0.486)        | -0.03 (0.781)          | -0.09 (0.483)          | -0.05<br>(0.662)       | -0.33<br>(0.017)     | 0.36<br>(0.010*)       | 0.22<br>(0.126)        | 0.22<br>(0.125)        | 0.08<br>(0.510)      | 0.11<br>(0.338)        | -0.02<br>(0.836)       | -0.03<br>(0.770)       |
| тЭЖТ, мм            | 0.04 (0.717)         | 0.15 (0.198)           | -0.02 (0.891)          | 0.26<br>(0.028*)       | -0.04<br>(0.779)     | 0 (0.993)              | 0.22<br>(0.120)        | -0.13<br>(0.374)       | 0.21<br>(0.069)      | 0.09<br>(0.441)        | 0.21<br>(0.062)        | -0.05<br>(0.635)       |
| Цистотин С мкг/л    | -0.06 (0.613)        | -0.06 (0.623)          | 0.05 (0.663)           | 0.13<br>(0.271)        | 0.06<br>(0.651)      | 0.28<br>(0.049*)       | 0.21<br>(0.145)        | 0.06<br>(0.686)        | 0.01<br>(0.916)      | 0.04<br>(0.758)        | 0.25<br>(0.026*)       | -0.04<br>(0.749)       |
| АРО А1, г/л         | 0.03 (0.805)         | 0.01 (0.901)           | 0.01 (0.908)           | 0 (0.970)              | 0.01<br>(0.933)      | 0.11<br>(0.444)        | 0.18<br>(0.195)        | -0.26<br>(0.063)       | -0.06<br>(0.594)     | -0.02<br>(0.896)       | 0.14<br>(0.206)        | -0.02<br>(0.849)       |
| АРО В, г/л          | 0.14 (0.238)         | 0.06 (0.599)           | 0.14 (0.242)           | -0.02<br>(0.896)       | 0.18<br>(0.212)      | -0.01<br>(0.933)       | -0.1<br>(0.493)        | -0.02<br>(0.880)       | 0.02<br>(0.852)      | -0.08<br>(0.509)       | -0.03<br>(0.778)       | 0.06 (0.582)           |
| МиР 21m             | 1 (<0.001*)          | 0.24 (0.046*)          | 0.4 (<0.001*)          | 0.12<br>(0.300)        | 1<br>(<0.00*)        | 0.13<br>(0.367)        | -0.27<br>(0.057)       | 0.18<br>(0.218)        | 1<br>(<0.001*)       | 0.18<br>(0.112)        | 0.04<br>(0.753)        | 0.31<br>(0.006*)       |
| МиР 133а            | 0.24 (0.046*)        | 1 (<0.001*)            | -0.11 (0.367)          | 0.03<br>(0.774)        | 0.13<br>(0.367)      | 1<br>(<0.001*)         | 0.1 (0.487)            | 0.19<br>(0.193)        | 0.18<br>(0.112)      | 1<br>(<0.001*)         | -0.13<br>(0.244)       | 0.39<br>(<0.001*)      |
| МиР 208а            | 0.4 (<0.001*)        | -0.11 (0.367)          | 1 (<0.001*)            | 0.21<br>(0.077)        | -0.27<br>(0.057)     | 0.1<br>(0.487)         | 1<br>(<0.001*)         | -0.12<br>(0.415)       | 0.04<br>(0.753)      | -0.13<br>(0.244)       | 1<br>(<0.001*)         | 0.02 (0.874)           |
| МиР 499а            | 0.12 (0.300)         | 0.03 (0.774)           | 0.21 (0.077)           | 1 (<0.001*)            | 0.18<br>(0.218)      | 0.19<br>(0.193)        | -0.12<br>(0.415)       | 1<br>(<0.001*)         | 0.31<br>(0.006*)     | 0.39<br>(<0.001*)      | 0.02<br>(0.874)        | 1 (<0.001*)            |
| ИВО                 | -0.09 (0.445)        | 0.06 (0.597)           | -0.26<br>(0.033*)      | -0.04<br>(0.757)       | -0.06<br>(0.671)     | -0.1<br>(0.471)        | 0.05<br>(0.753)        | -0.05<br>(0.728)       | -0.19<br>(0.086)     | 0.03<br>(0.784)        | 0.09<br>(0.406)        | -0.03<br>(0.779)       |
| Наличие АГ          | 0.01 (0.901)         | 0 (0.990)              | 0.06 (0.519)           | -0.01<br>(0.911)       | -0.1<br>(0.376)      | 0.06<br>(0.633)        | 0.12<br>(0.308)        | -0.19<br>(0.103)       | 0.15<br>(0.120)      | 0.08<br>(0.404)        | -0.03<br>(0.788)       | 0.1 (0.298)            |
| ИМ в анамнезе       | 0.07 (0.489)         | 0.05 (0.629)           | 0.04 (0.683)           | 0.06<br>(0.532)        | -0.06<br>(0.595)     | 0.14<br>(0.258)        | -0.12<br>(0.318)       | -0.12<br>(0.294)       | 0.05<br>(0.608)      | -0.04<br>(0.632)       | -0.05<br>(0.620)       | 0.03 (0.784)           |

| Название показателя       | миР 21<br>(группа 1) | миР 133а<br>(группа 1) | миР 208а<br>(группа 1) | миР 499а<br>(группа 1) | миР 21<br>(группа 2) | миР 133а<br>(группа 2) | миР 208а<br>(группа 2) | миР 499а<br>(группа 2) | миР 21<br>(группа 3) | миР 133а<br>(группа 3) | миР 208а<br>(группа 3) | миР 499а<br>(группа 3) |
|---------------------------|----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Прием ингибиторов РААС    | 0.18 (0.071)         | 0.02 (0.817)           | 0.05 (0.608)           | 0.24 (0.015*)          | 0.19 (0.112)         | -0.14 (0.242)          | -0.2 (0.091)           | -0.06 (0.617)          | 0.17 (0.077)         | 0.1 (0.286)            | -0.02 (0.790)          | 0.08 (0.386)           |
| Прием БАБ                 | 0.22 (0.026*)        | 0.16 (0.106)           | 0.13 (0.203)           | 0.15 (0.132)           | 0.08 (0.496)         | -0.21 (0.083)          | -0.2 (0.091)           | -0.05 (0.653)          | -0.01 (0.946)        | 0.07 (0.475)           | -0.18 (0.050)          | -0.06 (0.535)          |
| Прием БМКК                | 0.21 (0.037*)        | 0.09 (0.360)           | 0.22 (0.024*)          | 0.17 (0.083)           | 0.05 (0.675)         | 0.01 (0.953)           | 0.14 (0.219)           | 0.16 (0.172)           | -0.06 (0.528)        | -0.13 (0.171)          | -0.03 (0.771)          | -0.06 (0.518)          |
| Прием дезагрегантов       | 0.16 (0.097)         | 0 (0.991)              | 0.1 (0.340)            | 0.24 (0.013*)          | 0.02 (0.841)         | 0.04 (0.741)           | -0.06 (0.596)          | 0.02 (0.873)           | 0.09 (0.356)         | 0.06 (0.513)           | -0.12 (0.204)          | 0.01 (0.906)           |
| Прием статинов            | 0.08 (0.403)         | -0.05 (0.608)          | 0.03 (0.769)           | 0.25 (0.011*)          | 0.14 (0.223)         | -0.01 (0.943)          | -0.1 (0.399)           | -0.25 (0.036*)         | -0.01 (0.921)        | -0.03 (0.733)          | -0.09 (0.312)          | -0.01 (0.900)          |
| Наличие МФА               | -0.02 (0.833)        | -0.19 (0.074)          | -0.06 (0.607)          | 0.03 (0.763)           | -0.02 (0.911)        | 0.06 (0.709)           | 0.07 (0.683)           | -0.26 (0.110)          | -0.02 (0.839)        | -0.18 (0.122)          | 0.1 (0.368)            | -0.19 (0.105)          |
| Гипергликемия натошак     | 0.02 (0.810)         | 0.2 (0.042*)           | 0.03 (0.742)           | 0.18 (0.064)           | -0.02 (0.911)        | 0.06 (0.709)           | 0.07 (0.683)           | -0.26 (0.110)          | 0.02 (0.796)         | -0.02 (0.800)          | 0.03 (0.772)           | 0.18 (0.054)           |
| Повышение мочевой кислоты | -0.04 (0.675)        | -0.1 (0.309)           | -0.08 (0.446)          | 0.24 (0.019*)          | 0.02 (0.845)         | -0.04 (0.765)          | 0.03 (0.819)           | 0.11 (0.336)           | -0.05 (0.636)        | -0.11 (0.301)          | 0.08 (0.405)           | -0.1 (0.331)           |
| Повышение NTproBNP        | 0 (0.979)            | 0.05 (0.684)           | -0.21 (0.116)          | -0.06 (0.618)          | 0.14 (0.295)         | 0.2 (0.155)            | 0.12 (0.367)           | -0.07 (0.606)          | -0.02 (0.889)        | 0.06 (0.697)           | 0.02 (0.911)           | -0.04 (0.793)          |
| Повышение ОХС             | -0.04 (0.712)        | -0.09 (0.344)          | -0.03 (0.769)          | 0.09 (0.374)           | 0.09 (0.462)         | 0.14 (0.246)           | 0.32 (0.007*)          | -0.12 (0.284)          | -0.06 (0.497)        | -0.08 (0.375)          | 0.1 (0.262)            | -0.04 (0.664)          |
| Снижение ЛПВП             | 0.02 (0.870)         | 0.08 (0.445)           | -0.09 (0.385)          | 0.02 (0.849)           | -0.2 (0.087)         | 0.27 (0.025*)          | 0.08 (0.477)           | 0.05 (0.681)           | 0.04 (0.648)         | 0.02 (0.848)           | -0.1 (0.293)           | -0.04 (0.644)          |
| Повышение ЛПНП            | -0.16 (0.098)        | 0.07 (0.450)           | -0.13 (0.203)          | -0.06 (0.573)          | 0.02 (0.847)         | 0.01 (0.958)           | -0.01 (0.902)          | -0.08 (0.505)          | -0.29 (0.002*)       | 0.05 (0.625)           | -0.09 (0.315)          | 0.06 (0.533)           |

| Название показателя                                    | миР 21<br>(группа 1) | миР 133а<br>(группа 1) | миР 208а<br>(группа 1) | миР 499а<br>(группа 1) | миР 21<br>(группа 2) | миР 133а<br>(группа 2) | миР 208а<br>(группа 2) | миР 499а<br>(группа 2) | миР 21<br>(группа 3) | миР 133а<br>(группа 3) | миР 208а<br>(группа 3) | миР 499а<br>(группа 3) |
|--------------------------------------------------------|----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Повышение ТГ                                           | -0.11 (0.259)        | -0.06 (0.558)          | -0.11 (0.281)          | -0.11<br>(0.268)       | 0<br>(0.992)         | -0.24<br>(0.046*)      | 0.01<br>(0.931)        | 0 (0.992)              | -0.09<br>(0.360)     | 0.02<br>(0.871)        | 0.12<br>(0.189)        | -0.02<br>(0.859)       |
| Наследственность                                       | 0.13 (0.179)         | 0.08 (0.398)           | -0.08 (0.434)          | -0.21<br>(0.031*)      | 0.21<br>(0.086)      | 0.05<br>(0.698)        | 0.04<br>(0.750)        | 0<br>(>0.999)          | -0.02<br>(0.820)     | 0.12<br>(0.211)        | -0.1<br>(0.287)        | -0.03<br>(0.757)       |
| Курение                                                | -0.08 (0.406)        | -0.07 (0.454)          | 0.04 (0.655)           | 0.02<br>(0.865)        | -0.04<br>(0.769)     | -0.11<br>(0.369)       | -0.04<br>(0.716)       | 0.02<br>(0.889)        | 0 (0.977)            | -0.01<br>(0.928)       | 0.19<br>(0.046*)       | -0.13<br>(0.175)       |
| Курение в прошлом                                      | 0.04 (0.677)         | 0.06 (0.522)           | 0.01 (0.906)           | 0.06<br>(0.526)        | 0.09<br>(0.447)      | 0.18<br>(0.138)        | 0.19<br>(0.111)        | 0.27<br>(0.023*)       | 0.13<br>(0.172)      | 0.08<br>(0.423)        | 0.02<br>(0.837)        | 0.15 (0.114)           |
| Поражение ствола ЛКА                                   | -0.03 (0.765)        | 0 (0.976)              | 0.05 (0.601)           | 0.01<br>(0.927)        | 0.02<br>(0.854)      | 0.03<br>(0.818)        | -0.12<br>(0.319)       | 0.1<br>(0.416)         | 0.02<br>(0.814)      | -0.16<br>(0.082)       | 0.03<br>(0.764)        | 0.18 (0.060)           |
| Поражение ПНА                                          | 0.01 (0.925)         | 0.05 (0.636)           | 0.1 (0.305)            | -0.09<br>(0.374)       | 0.07<br>(0.589)      | -0.01<br>(0.922)       | 0.06<br>(0.598)        | 0.18<br>(0.138)        | 0.18<br>(0.053)      | 0.1<br>(0.310)         | -0.05<br>(0.590)       | 0.16 (0.100)           |
| Поражение огибающей ветви                              | 0.21 (0.034*)        | 0.04 (0.654)           | -0.06 (0.549)          | 0.09<br>(0.367)        | -0.17<br>(0.184)     | -0.19<br>(0.136)       | 0.29<br>(0.020*)       | -0.11<br>(0.378)       | 0.07<br>(0.489)      | 0.2<br>(0.033*)        | -0.08<br>(0.379)       | 0.04 (0.692)           |
| Поражение ПКА                                          | -0.12 (0.236)        | -0.09 (0.348)          | -0.08 (0.401)          | -0.16<br>(0.111)       | 0.08<br>(0.543)      | -0.18<br>(0.157)       | -0.04<br>(0.728)       | -0.05<br>(0.688)       | -0.04<br>(0.704)     | 0.01<br>(0.886)        | -0.02<br>(0.863)       | -0.08<br>(0.417)       |
| Коэффициентпаспортный/<br>биологический<br>возраст < 1 | -0.1 (0.294)         | 0.07 (0.503)           | -0.23<br>(0.022*)      | 0.19<br>(0.054)        | -0.15<br>(0.230)     | 0.08<br>(0.528)        | 0.15<br>(0.231)        | 0.24<br>(0.045*)       | -0.01<br>(0.888)     | 0 (0.967)              | 0.12<br>(0.215)        | 0.17 (0.065)           |
| Повышение ИЛ-1                                         | -0.07 (0.512)        | 0.01 (0.885)           | -0.22<br>(0.029*)      | -0.13<br>(0.213)       | -0.04<br>(0.745)     | -0.12<br>(0.304)       | 0.27<br>(0.021*)       | -0.27<br>(0.021*)      | 0.06<br>(0.528)      | 0.18<br>(0.058)        | 0.01<br>(0.942)        | 0.11 (0.246)           |
| Повышение ИЛ-6                                         | 0.08 (0.409)         | 0.18 (0.071)           | -0.01 (0.949)          | 0.02<br>(0.839)        | 0.07<br>(0.534)      | 0.28<br>(0.020*)       | -0.05<br>(0.650)       | 0.13<br>(0.260)        | -0.04<br>(0.711)     | -0.17<br>(0.094)       | -0.23<br>(0.028*)      | -0.29<br>(0.006*)      |

| Название показателя | миР 21<br>(группа 1) | миР 133а<br>(группа 1) | миР 208а<br>(группа 1) | миР 499а<br>(группа 1) | миР 21<br>(группа 2) | миР 133а<br>(группа 2) | миР 208а<br>(группа 2) | миР 499а<br>(группа 2) | миР 21<br>(группа 3) | миР 133а<br>(группа 3) | миР 208а<br>(группа 3) | миР 499а<br>(группа 3) |
|---------------------|----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Повышение ИЛ-8      | НД                   | НД                     | НД                     | НД                     | НД                   | НД                     | НД                     | НД                     | 0 (0.971)            | 0.07<br>(0.463)        | 0.06<br>(0.543)        | 0.14 (0.168)           |
| Повышение ИЛ-10     | -0.07 (0.470)        | -0.03 (0.754)          | 0.01 (0.911)           | -0.21<br>(0.035*)      | -0.03<br>(0.818)     | 0.16<br>(0.176)        | -0.14<br>(0.234)       | 0.16<br>(0.187)        | -0.06<br>(0.520)     | 0.04<br>(0.714)        | -0.14<br>(0.142)       | 0.11 (0.235)           |
| Снижение MCP1       | 0.18 (0.070)         | -0.06 (0.557)          | 0.19 (0.055)           | 0.04<br>(0.653)        | -0.15<br>(0.193)     | 0.05<br>(0.663)        | 0.05<br>(0.650)        | 0.05<br>(0.679)        | -0.01<br>(0.934)     | 0.02<br>(0.859)        | 0.06<br>(0.523)        | 0.21<br>(0.027*)       |
| Наличие СРСС        | 0.02 (0.863)         | 0.06 (0.560)           | -0.07 (0.475)          | 0.12<br>(0.242)        | -0.03<br>(0.799)     | -0.15<br>(0.222)       | -0.03<br>(0.776)       | 0.02<br>(0.871)        | 0.03<br>(0.761)      | -0.04<br>(0.666)       | 0.03<br>(0.731)        | 0.02 (0.814)           |
| Укорочение теломер  | 0 (>0.999)           | 0.09 (0.379)           | -0.14 (0.152)          | -0.14<br>(0.153)       | -0.15<br>(0.193)     | -0.02<br>(0.836)       | -0.01<br>(0.949)       | -0.05<br>(0.692)       | -0.05<br>(0.576)     | -0.08<br>(0.415)       | -0.07<br>(0.464)       | 0.07 (0.462)           |
| Увеличение тЭЖТ     | 0.05 (0.599)         | 0.07 (0.467)           | 0.12 (0.210)           | 0.12<br>(0.241)        | 0.08<br>(0.521)      | 0.11<br>(0.352)        | 0.16<br>(0.186)        | -0.1<br>(0.391)        | 0.07<br>(0.447)      | -0.01<br>(0.938)       | 0.28<br>(0.002*)       | -0.1 (0.269)           |

Таблица А. 3 – Коэффициенты корреляции ОДТ у больных с различными клиническими фенотипами стабильной ИБС с пограничными стенозами КА

| Показатель                      | ОДТ<br>(1-я группа) | ОДТ<br>(2-я группа) | ОДТ<br>(3-я группа) |
|---------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Возраст                         | –0,03 (0,826)       | 0,04 (0,791)        | –0,1 (0,404)        |
| ИМТ                             | –0,05 (0,669)       | 0,05 (0,711)        | 0,01 (0,925)        |
| Возраст манифестации АГ         | 0,23 (0,066)        | –0,09 (0,518)       | –0,08 (0,471)       |
| Длительность АГ                 | –0,2 (0,095)        | 0,06 (0,656)        | –0,02 (0,846)       |
| Возраст манифестации ИБС        | 0,2 (0,103)         | –0,05 (0,747)       | –0,21 (0,068)       |
| Длительность ИБС                | –0,17 (0,161)       | 0,02 (0,900)        | 0,15 (0,201)        |
| Возраст развития ИМ             | –0,39 (0,396)       | 0,74 (0,023*)       | 0,36 (0,243)        |
| Длительность терапии АГ         | –0,02 (0,867)       | 0,08 (0,560)        | –0,04 (0,729)       |
| Глюкоза крови                   | 0,18 (0,134)        | 0,06 (0,663)        | –0,07 (0,548)       |
| Мочевая кислота                 | 0,09 (0,497)        | 0,11 (0,441)        | 0,04 (0,744)        |
| Креатинин крови                 | –0,15 (0,247)       | –0,03 (0,813)       | 0,09 (0,465)        |
| Мочевина                        | –0,06 (0,670)       | 0,39 (0,005*)       | –0,07 (0,570)       |
| СРБ                             | –0,06 (0,613)       | 0,05 (0,715)        | –0,13 (0,260)       |
| NTproBNP                        | 0,05 (0,766)        | –0,11 (0,495)       | –0,15 (0,439)       |
| ОХС                             | 0,19 (0,112)        | –0,54 (<0,001*)     | –0,16 (0,168)       |
| ЛПВП                            | 0,2 (0,089)         | –0,14 (0,343)       | –0,06 (0,576)       |
| ЛПНП                            | 0,18 (0,133)        | –0,44 (0,001*)      | –0,13 (0,268)       |
| ТГ                              | 0 (0,995)           | –0,16 (0,259)       | 0,05 (0,673)        |
| ИММЛЖ                           | 0,13 (0,615)        | 0,11 (0,629)        | 0,32 (0,130)        |
| Поражение ствола ЛКА            | 0,05 (0,834)        | 0,3 (0,370)         | 0,24 (0,503)        |
| Поражение ПНА                   | –0,06 (0,762)       | –0,18 (0,380)       | 0,51 (0,018*)       |
| Поражение ОВ                    | 0,38 (0,084)        | –0,12 (0,677)       | 0,3 (0,209)         |
| Поражение ПКА                   | 0,02 (0,921)        | –0,47 (0,025*)      | 0,43 (0,019*)       |
| ФВ                              | 0,19 (0,155)        | 0,24 (0,098)        | –0,06 (0,660)       |
| Баллы по шкале HADS (тревога)   | –0,02 (0,860)       | 0,02 (0,893)        | 0,1 (0,368)         |
| Баллы по шкале HADS (депрессия) | 0 (0,998)           | 0,08 (0,571)        | 0,08 (0,486)        |
| Баллы по шкале MMSE             | –0,24 (0,045*)      | –0,21 (0,130)       | –0,08 (0,506)       |
| CAVI                            | 0,1 (0,432)         | –0,09 (0,547)       | –0,08 (0,464)       |
| ИА                              | 0,25 (0,036*)       | 0,14 (0,317)        | 0,12 (0,313)        |



| Показатель                                      | ОДТ<br>(1-я группа) | ОДТ<br>(2-я группа) | ОДТ<br>(3-я группа) |
|-------------------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| ЛПИ                                             | 0,04 (0,772)        | 0,23 (0,099)        | 0,13 (0,238)        |
| СРПВ                                            | −0,01 (0,948)       | 0,12 (0,404)        | 0,04 (0,715)        |
| Коэффициент<br>паспортный/биологический возраст | 0,16 (0,192)        | −0,13 (0,378)       | 0,08 (0,459)        |
| ИЛ-1                                            | −0,27 (0,022*)      | −0,19 (0,189)       | −0,16 (0,146)       |
| ИЛ-6                                            | 0,03 (0,819)        | −0,13 (0,374)       | −0,14 (0,279)       |
| ИЛ-8                                            | 0,2 (0,099)         | 0,19 (0,190)        | 0,03 (0,806)        |
| ИЛ-10                                           | −0,18 (0,127)       | −0,03 (0,811)       | −0,1 (0,387)        |
| МСР-1                                           | −0,03 (0,835)       | 0,21 (0,147)        | 0,1 (0,394)         |
| ФНО-альфа                                       | −0,21 (0,074)       | −0,16 (0,260)       | 0,01 (0,925)        |
| VEGF                                            | −0,07 (0,579)       | 0,06 (0,654)        | 0,11 (0,330)        |
| ММП- 9                                          | −0,24 (0,040*)      | −0,3 (0,035*)       | 0,08 (0,508)        |
| ТЭЖТ                                            | −0,2 (0,098)        | −0,28 (0,044*)      | 0,1 (0,387)         |
| Цистотин С                                      | −0,04 (0,743)       | −0,18 (0,212)       | 0,04 (0,756)        |
| АПО А                                           | 0,01 (0,909)        | −0,17 (0,221)       | −0,07 (0,515)       |
| АПО В                                           | 0,12 (0,315)        | 0,13 (0,370)        | −0,03 (0,789)       |
| миР 21                                          | −0,06 (0,611)       | 0,33 (0,019*)       | −0,09 (0,411)       |
| миР-133а                                        | −0,08 (0,502)       | −0,02 (0,904)       | 0,01 (0,960)        |
| миР-208а                                        | 0,14 (0,262)        | −0,51 (<0,001*)     | −0,07 (0,527)       |
| миР499а                                         | 0,21 (0,083)        | 0,07 (0,611)        | −0,02 (0,890)       |
| ИВО                                             | −0,07 (0,589)       | 0,02 (0,875)        | 0,14 (0,235)        |