

На правах рукописи

Останина Юлия Олеговна

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

3.1.20. Кардиология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Новосибирск – 2024

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

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Яхонтов Давыд Александрович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН

Барбараш Ольга Леонидовна

(Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», аппарат управления, директор, г. Кемерово)

доктор медицинских наук, профессор

Гафаров Валерий Васильевич

(Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», лаборатория психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, заведующий, г. Новосибирск)

доктор медицинских наук, профессор

Дупляков Дмитрий Викторович

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пропедевтической терапии с курсом кардиологии, заведующий кафедрой)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Защита диссертации состоится «_____» _____ 202__ года в «_____» часов на заседании диссертационного совета 21.2.046.02, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, ул. Залесского, д. 4; тел. 8 (383) 222-68-35); <http://ngmu.ru/dissers/dissertation/380>

Автореферат разослан «_____» _____ 202__ года

Ученый секретарь
диссертационного совета

В. П. Дробышева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 (Бойцов С. А. и соавт., 2017; Глущенко В. А. и соавт., 2019; Шарапова О. В. и соавт., 2022). Среди больных ИБС большой интерес представляет группа пациентов с пограничными стенозами коронарных артерий (КА), к которым относится сужение просвета КА в диапазоне 40–90 % при отсутствии указаний на наличие ишемии миокарда по данным неинвазивных исследований (Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда, 2018). «Золотым стандартом» определения гемодинамической значимости стеноза КА является оценка фракционного резерва кровотока (ФРК), однако гемодинамическая значимость сужения, определенная по данным ФРК как его значение менее 0,8, слабо коррелирует с визуальной оценкой сужения по диаметру сосуда и к тому же рутинное определение ФРК ограничено в связи с экономическими и временными затратами на проведение процедуры и с противопоказаниями к введению аденозина (Zuo W. et al., 2019; 2021; Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда, 2021). Поэтому в реальной клинической практике по-прежнему чаще используется анатомическая оценка пограничных стенозов КА в процессе проведения коронароангиографии (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) (Reeh J. et al. 2019; Стабильная ИБС. Клинические рекомендации, 2020).

Воспалительные маркеры, играющие ведущую роль в уязвимости атеросклеротической бляшки 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) (Lejawa M. et al., 2021; Commodore-Mensah Y. et al., 2021; Hamzeh B. et al., 2022). Тем не менее, патофизиологические механизмы, опосредующие связь 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.

Принимая во внимание системный характер атеросклеротического процесса, трудно представить пограничные стенозы КА в качестве единственного манифестного проявления заболевания, в связи с чем представляет интерес изучение распространенность мультифокального атеросклероза (МФА) при различных фенотипах стабильной ИБС с пограничными стенозами КА (Арутюнов А. Г. и соавт., 2021). Поскольку атеросклероз является генерализованным процессом, интерес представляет и оценка когнитивной функции у данной когорты больных.

В последние годы появились работы, посвящённые роли микро-РНК (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. В то же время данных о перечисленных генетических маркерах у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА в литературе представлено крайне мало.

Поэтому изучение клинических, гемодинамических, метаболических и генетических показателей больных стабильной ИБС с наличием пограничных стенозов КА и различными клиническими фенотипами представляет большой интерес.

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. Кобалава, 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. Бойцова, В. В. Гафарова, Д. В. Дуплякова, Р. С. Карпова, Ж. Д. Кобалава, С. В. Недогода, Е. В. Шляхто, Г. А. Чумакова, 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. Гареевой, Э. Р. Хасановой, А. Т. Бейлерли, Н. Г. Кукава, Р. М. Шахновичем, Г. Ж. Осьмак, Н. М. Баулиной, Н. А. Матвеевой, О. О. Фаворовой, Н. Y. 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. Кобалава, 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 эпикардиальной 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 эпикардиальной жировой ткани обнаружены с возрастом пациентов, возрастом манифестации АГ и ИБС. Регрессионный анализ и построение многофакторной модели выявили наиболее значимые предикторы увеличения толщины эпикардиальной 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-лодыжечного 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 значительно чаще среди пациентов с фенотипом ИБС с сахарным диабетом. На основании проведенного многофакторного регрессионного анализа предложены персонализированные 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. 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 эпикардиальной 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-208a, 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 персонализированные 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. 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 имени профессора Залесского Г. Д. 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 К1 и 8 статей в журналах категории К2, входящих в список изданий, распределенных по категориям К1, К2, К3, в том числе 7 статей в журналах, которые входят в международную реферативную базу данных и систем цитирования Scopus и PubMed, в которых достаточно полно отражены научные положения и основные выводы диссертации.

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. Лукиным. Исследование по измерению жесткости сосудистой стенки с использованием сфигмоманометра VaSera VS-1500N производства FUKUDA DENSHI (Япония) выполнено лично автором. Определение толщины эпикардальной 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».

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ. МЕТОДЫ 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).

Обоснование исследования. Поскольку пациенты со стабильной ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий различаются по клиническим фенотипам, представилось обоснованным проведение исследования, направленного на изучение клинико-гемодинамических параметров, метаболического статуса, некоторых молекулярно-генетических аспектов и частоты СРСС соответственно выделенным фенотипам.

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 (2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization), 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 (велозергометрия, 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.

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.

Было выделено три наиболее часто встречаемых фенотипа больных стабильной ИБС с

пограничными стенозами КА: ИБС без наличия СД и ожирения, ИБС и СД 2 типа и ИБС и МНФО. Клиническая характеристика 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 %]

Маркеры системного воспаления, стабильности атеросклеротической бляшки, показатели метаболического статуса, толщина эпикардального жира, относительная длина теломер, экспрессия микро-РНК, соотношение биологического и паспортного возраста, частота СРСС и когнитивная функция оценивались в группе активного наблюдения.

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

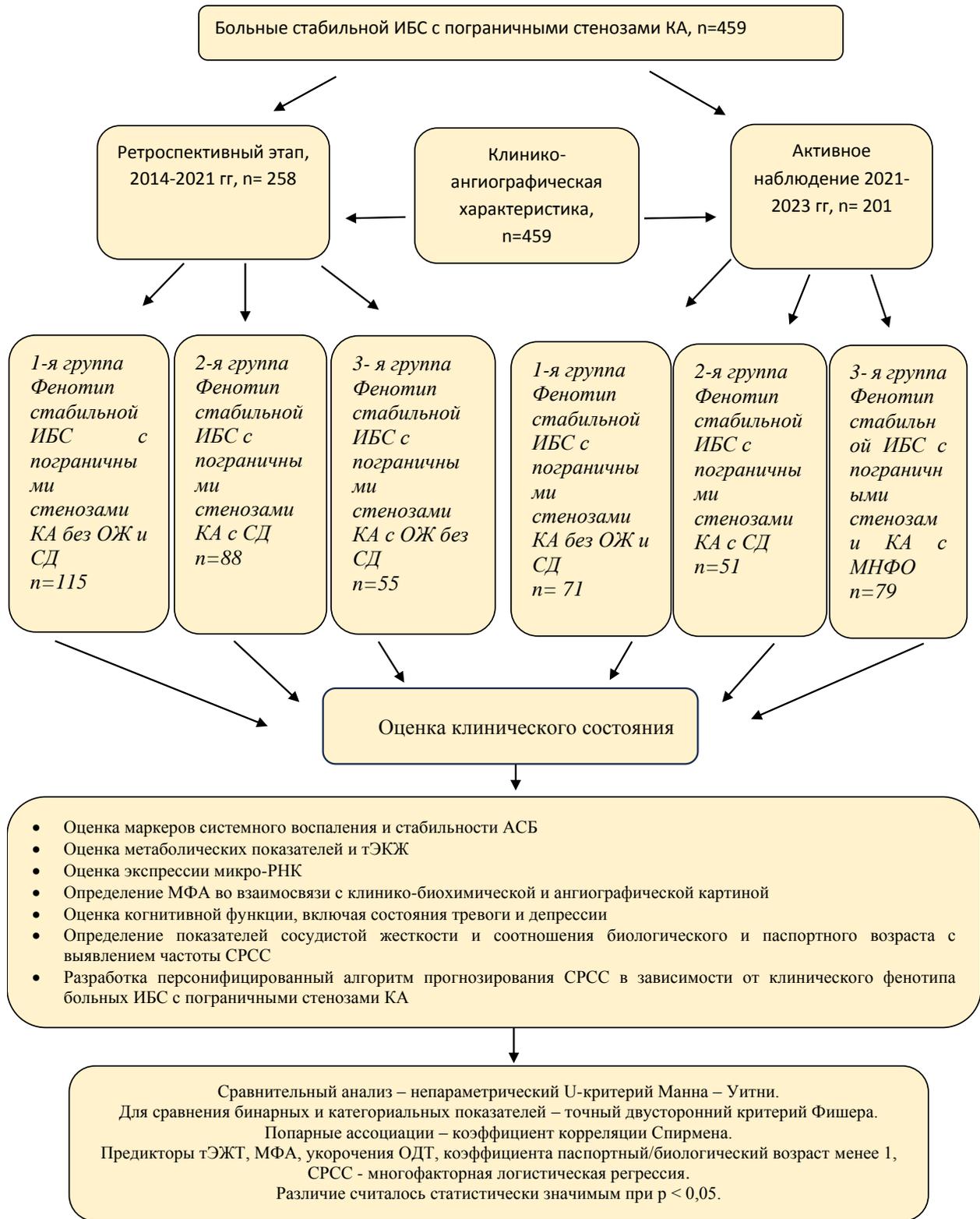


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Лабораторные методы исследования. Клинический анализ крови, оценка гликемии, липидограмма с оценкой холестерина не-ЛПВП по формуле: ХС не-ЛПВП = ОХС – ЛПВП. Концентрацию аполипопротеина В (АПО В) и аполипопротеина А1 (АПО А1) определяли в сыворотке крови иммунотурбидиметрическим методом с помощью тест-систем Вектор Бест.

Для определения уровня NT-proBNP использовали набор реагентов «NT-proBNP-ИФА-Бест», российского производства.

С-реактивный белок определяли высокочувствительным методом ИФА с помощью тест-системы ELISA (Biomerica), США

Концентрация ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО-альфа, MCP-1, VEGF определяли в сыворотке крови методом ИФА с помощью тест-систем Вектор Бест, российского производства,

Концентрацию цистатина С определяли в сыворотке крови методом ИФА с помощью тест-систем Вектор Бест, российского производства.

Для количественного определения уровня ММП-9 использовали тест-систему SEA553Hu Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit (США).

Оценку относительной длины теломер проводили методом ПЦР в реальном времени с использованием праймеров и протокола проведения реакции (Cawthon R. M., 2009).

Индекс висцерального ожирения (ИВО) рассчитывался по формулам:

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

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

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.

Инструментальные методы обследования. *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. Фракция выброса ЛЖ рассчитывалась по формуле Тейхольца. Определение линейной тЭЖТ проводилось с помощью ЭХОКГ в В-режиме в стандартной левой парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка (Iacobellis G. et al., 2003, 2009) и за правым желудочком (ПЖ). В качестве критерия эпикардального ожирения использовались следующие значения ТЭЖ: ≥ 5 мм для лиц моложе 45 лет, ≥ 6 мм для лиц от 45 до 55 лет, ≥ 7 мм для лиц старше 55 лет (Кузнецова Т. Ю., 2017). 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.

Всем пациентам выполняли КАГ на ангиографическом аппарате INNOVA 3 100 (США). Оценивали тип кровоснабжения, степень стеноза, количество и анатомию пораженных КА. Определение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (СЛСИ), лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), индекса аугментации проводили с использованием сфигмоманометра VaSera VS-1500N, производства FUKUDA DENSHI (Япония).

Биологический возраст определялся автоматически на основании данных СЛСИ (Васюк Ю. А. и соавт., 2016). 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. 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 паспортный/биологический возраст < 1, укорочение относительной длины теломер.

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

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

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

К дополнительным критериям были отнесены ИМТ > 25 кг/м², дислипидемия, повышение хотя бы одного провоспалительного цитокина (ИЛ-1Ra, ИЛ-6, ИЛ-8) или снижение уровня противовоспалительного ИЛ-10, наличие атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий, нарушение гликемии натощак, повышение ММП-9, признаки биологического старения. 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 (Яхонтов Д. А. и соавт., 2018).

Оценка состояния когнитивных функций производилась с помощью скрининговой нейропсихологической шкалы MMSE. Оценка уровня тревоги и депрессии проводилось с использованием Госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS.

Мультифокальный атеросклероз диагностировался при поражении минимум двух сосудистых бассейнов (Бокерия Л. А. и соавт., 2011).

Статистический анализ. Расчет необходимого размера выборки произведен для выявления предикторов негативных событий (СРСС, увеличения тЭКЖ, укорочения теломер) в программе G*power версии 3.1.9.7 (Германия) и основан на численном методе оценки мощности для статистики Вальда коэффициента модели логистической регрессии, разработанным Лилисом, Лином и Вильямсом (Lylea R. H. et al., 2007). Выполнено исследование на полноту и наличие ошибок ввода, произведен разведочный анализ для выявления выпадающих значений - «выбросов». у непрерывных переменных. Эмпирические распределения данных испытывались на согласие с законом нормального распределения по критерию Шапиро – Уилка. Проверка согласованности отклонений у показателей между группами проводилась F-критерием Фишера (F-test). С учетом того, что распределения исследуемых непрерывных показателей в большинстве случаев отличались от нормальных, для описательной статистики использовались квартили, межгрупповое сравнение производилось непараметрическими критериями. 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; 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. Бинарные и категориальные показатели между группами сравнивались точным критерием Фишера. Парные ассоциации между двумя непрерывными переменными исследовались путем расчета коэффициентов корреляции Спирмена. Построениями логистических регрессией 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, специфичности, частоты случаев метода, фактической частота случаев, положительной прогностической ценности, отрицательного прогностического значения, положительного и отрицательного отношения правдоподобия. Тестом Хосмера – Лемешова 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). Все сравнительные тесты были двусторонними. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p = 0.05$.

Программный инструментарий: 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/>).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-функциональные показатели больных стабильной ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий в зависимости от фенотипа (ретроспективная и описательная части исследования). 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 %); $p = 0,005$. Диагноз ИБС у всех был подтвержден клиническими проявлениями, наличием положительного нагрузочного теста или визуализирующими методиками.

При том, что АГ имела место у абсолютного большинства обследованных, больные с фенотипом стабильной ИБС без МНФО и СД характеризовались более низкой частотой АГ (89 % vs 97 % в группе с СД, $p = 0,022$, и 96 % в группе с МНФО, $p = 0,013$), более поздним возрастом манифестации АГ (50 лет vs 46 лет в группе с СД, $p = 0,009$, и 47 лет в группе с МНФО, $p = 0,035$), меньшей длительностью АГ (6,0 лет vs 10,0 в группе с СД, $p < 0,001$, и 10,0 лет в группе с МНФО, $p = 0,004$) и более редкой частотой рефрактерного течения АГ (6,5 % vs 19,8 %, $p = 0,004$, в группе с фенотипом СД и 19,2 %, $p = 0,002$ в группе с фенотипом МНФО), но более высокой частотой курения (33,3 % vs 14,2 % в группе с СД, $p < 0,001$, и 20,4 % в группе с МНФО, $p = 0,008$). Больные с фенотипом стабильной ИБС и СД имели более высокую частоту Q-негативного ИМ (19,8 % vs 9,1 % в группе больных без СД и МНФО, $p = 0,011$, и 10,2 % в группе с МНФО, $p = 0,049$), большую частоту 3 ФК стенокардии (28,3 % vs 8,6 % в группе больных без СД и МНФО, $p < 0,001$ и 10,8 % в группе с МНФО, $p < 0,001$) и более высокий балл по результатам скинтиграфии миокарда (6,00 vs 3,00 в группе без СД и МНФО, $p < 0,001$, и 5,00 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 лет vs 55,0 лет в группе без СД и МНФО, $p = 0,006$, и 55,0 лет в группе с СД, $p = 0,002$) (Таблица 2).

Таблица 2 – Клиническая характеристика больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий в зависимости от клинического фенотипа

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

Продолжение таблицы 2

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

Окончание таблицы 2

Показатель	1-я группа (ИБС без СД и МНФО) n = 186	2-я группа (ИБС с СД) n = 106	3-я группа (ИБС с МНФО без СД) n = 167	P
Фибрилляция предсердий, персистирующая форма, n; % [95 % ДИ]	1; 1,4 % [0,2 %; 7,6 %]	2; 3,9 % [1,1 %; 13,2 %]	1; 1,3 % [0,2 %; 6,8 %]	1–2 = 0,571 1–3 > 0,999 2–3 = 0,561
Сцинтиграфия миокарда (средний балл), М [ДИ]	3,00 [0,00; 5,00]	6,00 [3,00; 9,00]	5,00 [0,00; 6,00]	1–2 < 0,001* 1–3 = 0,066 2–3 = 0,004*
ХСН с сохраненной ФВ, n; % [95 % ДИ]	186; 100,0 % [98 %; 100 %]	106; 100,0 % [97 %; 100 %]	167; 100,0 % [97 %; 100 %]	1–2 > 0,999 1–3 = 0,473 2–3 > 0,999
Наследственность по ССЗ, n; % [95 % ДИ]	66; 35,5 % [30 %; 43 %]	40; 37,7 % [29 %; 48 %]	64; 38,3 % [31 %; 46 %]	1–2 = 0,800 1–3 = 0,740 2–3 > 0,999
Курение, n; % [95 % ДИ]	62; 33,3 % [28 %; 41 %]	15; 14,2 % [9 %; 22 %]	34; 20,4 % [15 %; 28 %]	1–2 < 0,001* 1–3 = 0,008* 2–3 = 0,197
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.				

Больные с фенотипом стабильной ИБС с СД характеризовались наиболее высоким уровнем ОХС и наибольшей частотой гипертриглицеридемии 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 и частота их повышения (Таблица 3).

Таблица 3 – Биохимические показатели крови больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий в зависимости от фенотипа

Показатель	1-я группа (ИБС без СД и МНФО) n = 186	2-я группа (ИБС с СД) n = 106	3-я группа (ИБС с МНФО без СД) n = 167	p
ОХС, ммоль/л, М [ДИ]	4,71 [4,20; 5,60]	4,98 [4,31; 6,35]	4,69 [3,66; 5,44]	1-2 = 0,030* 1-3 = 0,332 2-3 = 0,006*
Повышение ОХС, n, % [ДИ]	132; 70,9 % [64,3 %; 77,3 %]	86; 81,1 % [72,6 %; 87,4 %]	118; 70,7 % [63,4%; 77,0%]	1-2 = 0,068 1-3 > 0,999 2-3 = 0,063
ХС ЛПНП, ммоль/л, М [ДИ]	2,98 [2,40; 3,80]	2,97 [2,44; 4,27]	3,07 [2,25; 3,92]	1-2 = 0,440 1-3 = 0,973 2-3 = 0,444
Повышение ХС ЛПНП, n, % [ДИ]	174; 93,5 % [89,6 %; 96,6 %]	99; 93,4 % [87,0 %; 96,8 %]	151; 90,4 % [85,0 %; 94,0 %]	1-2 = 0,806 1-3 = 0,233 2-3 = 0,504
ХС ЛПВП, ммоль/л, М [ДИ]	1,31 [1,12; 1,57]	1,33 [1,18; 1,60]	1,30 [1,12; 1,49]	1-2 = 0,314 1-3 = 0,512 2-3 = 0,118
Снижение ХС ЛПВП ммоль/л, n, % [ДИ]	36; 19,4 % [13,8 %; 26,7 %]	18; 17,0 % [11,0 %; 25,3 %]	25; 15,0 % [10,4 %; 21,2 %]	1-2 = 0,741 1-3 = 0,364 2-3 = 0,734
ТГ, моль/л, М [ДИ]	1,40 [1,04; 1,90]	1,90 [1,31; 2,58]	1,67 [1,27; 2,27]	1-2 < 0,001* 1-3 < 0,001* 2-3 = 0,062
Повышение ТГ, n, % [ДИ]	51; 27,4 % [21,8 %; 34,6 %]	61; 57,5 % [48,0 %; 66,5 %]	73; 43,7 % [36,4 %; 51,3%]	1-2 < 0,001* 1-3 = 0,002* 2-3=0,035*
ХС не-ЛПВП, ммоль/л, n, % [ДИ]	3,4 [2,00; 5,00]	3,65 [3,5; 5,5]	3,39 [3,00; 5,00]	1-2 = 0,364 1-3 > 0,999 2-3 = 0,388
Глюкоза, ммоль/л, М [ДИ]	5,53 [5,16; 6,00]	8,05 [6,64; 10,78]	5,84 [5,32; 6,38]	1-2 < 0,001* 1-3 < 0,001* 2-3 < 0,001*

Продолжение таблицы 3

Показатель	1-я группа (ИБС без СД и МНФО) n = 186	2-я группа (ИБС с СД) n = 106	3-я группа (ИБС с МНФО без СД) n = 167	p
Повышение гликемии натощак, n, % [ДИ]	56; 30,1 % [23,9 %; 37,1 %]	82; 77,4 % [68,5 %; 84,3 %]	69; 41,3 % [34,8 %; 49,7 %]	1–2 < 0,001* 1–3 = 0,025* 2–3 < 0,001*
Примечание: * статистически значимое различие показателей; ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС не-ЛПВП – холестерин не липопротеинов высокой плотности.				

В группе больных с фенотипом стабильной ИБС с СД чаще встречались заболевания щитовидной железы (18,0 %). Частота ХБП была более низкой в группе больных с фенотипом ИБС без МНФО и СД (Таблица 4).

Таблица 4 – Сопутствующие заболевания у больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий с различными клиническими фенотипами

Показатель	1-я группа (ИБС без СД и МНФО) n = 186	2-я группа (ИБС с СД) n = 106	3-я группа (ИБС с МНФО без СД) n = 167	p
Заболевания щитовидной железы, (эутиреоз), n, % [ДИ]	14; 7,5 % [4,2 %; 12,2 %]	19; 18,0 % [12,3 %; 27,3 %]	16; 9,5 % [5,5 %; 15,1 %]	1–2 = 0,006* 1–3 = 0,538 2–3 = 0,036*
ЯБ желудка и 12-перстной кишки в анамнезе, n, % [ДИ]	19; 10,2 % [5,3; 13,2]	7; 6,6 % [3,1; 8,4]	7; 4,2 % [2,1; 7,3]	1–2 = 0,168 1–3 = 0,009* 2–3 = 0,380
Бронхиальная астма n, % [ДИ]	2; 1,2 % [0,3 %; 3,9 %]	6; 5,7 % [2,6 %; 11,8 %]	7; 4,2 % [2,0 %; 8,4 %]	1–2 = 0,055 1–3 = 0,092 2–3 = 0,574
ХОБЛ, n, % [ДИ]	12; 6,5 % [3,7 %; 11,4 %]	13; 12,3 % [7,3 %; 19,9 %]	7; 4,2 % [2,0 %; 9,0 %]	1–2 = 0,126 1–3 = 0,458 2–3 = 0,028*

Продолжение таблицы 4

Показатель	1-я группа (ИБС без СД и МНФО) n = 186	2-я группа (ИБС с СД) n = 106	3-я группа (ИБС с МНФО без СД) n = 167	p
Мочекаменная болезнь, n, % [ДИ]	3; 1,6 % [0,6 %; 5,1 %]	2; 1,9 % [1,0 %; 6,0 %]	2; 1,2 % [0,3 %; 4,1 %]	1–2 = 0,705 1–3 = 0,683 2–3 = 0,365
ОНМК в анамнезе кол-во, % [95 % ДИ]	6; 3,2 % [2 %; 7 %]	8; 7,5 % [4 %; 14 %]	9; 5,4 % [3 %; 10 %]	1–2 = 0,152 1–3 = 0,430 2–3 = 0,454
ХБП, n, % [95 % ДИ]	137; 73,7 % [69 %; 81 %]	96; 90,6 % [96 %; 98 %]	161; 96,4 % [96 %; 99 %]	1–2 < 0,001* 1–3 < 0,001* 2–3 = 0,532
Примечание: * статистически значимое различие показателей; ОНМК – острые нарушения мозгового кровообращения; ХБП – хроническая болезнь почек; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЯБ – язвенная болезнь.				

Данные электрокардиографического обследования и холтеровского мониторирования не обнаружили существенных различий по группам. По данным УЗИ сердца в группе больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА без СД и МНФО определялись наименьшие размеры левого предсердия (4,40 см vs 5,00 см в группе с СД, $p < 0,001$, и 5,00 см в группе с МНФО, $p < 0,001$), задняя стенка левого желудочка (1,10 см vs 1,20 см в группе больных с СД, $p < 0,005$, и 1,20 см в группе с МНФО, $p < 0,001$) и межжелудочковая перегородка (1,20 см vs 1,30 см в группе с СД, $p = 0,040$, и 1,30 см в группе с МНФО, $p = 0,029$).

По результатам КАГ не было выявлено различий по количеству пораженных КА и среднему проценту их стеноза у больных с различными клиническими фенотипами; выявленные различия касались лишь анатомии пораженных артерий.

Пациенты 1-й группы в течение года, предшествующего включению в исследование, реже принимали блокаторы РААС и БАБ. Наиболее высокая частота приема статинов выявлена в группе больных с фенотипом ИБС с СД (Таблица 5).

Таблица 5 – 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 (ИБС без СД и МНФО) n = 186	2-я группа (ИБС с СД без МНФО) n = 106	3-я группа (ИБС с МНФО без СД) n = 167	Точный двусторонний критерий Фишера, р-уровень
Блокаторы РААС, n, %, [95 % ДИ]	115; 62,0 % [54,8 %; 68,7 %]	85; 80,2 % [71,6 %; 86,7 %]	124; 74,2 % [67,1 %; 80,3 %]	1–2 = 0,002* 1–3 = 0,016* 2–3 = 0,306
БАБ, n, % [95 % ДИ]	113; 60,9 % [53,7 %; 67,6 %]	82; 77,4 % [68,5 %; 84,3 %]	121; 72,5 % [65,2 %; 78,7 %]	1–2 = 0,004* 1–3 = 0,024* 2–3 = 0,396
Дезагреганты, n, % [95 % ДИ]	139; 75,0 % [68,3 %; 80,7 %]	85; 80,2 % [71,6 %; 86,7 %]	126; 75,5 % [68,4 %; 81,4 %]	1–2 = 0,386 1–3 > 0,999 2–3 = 0,379
Статины, n, % [95 % ДИ]	113; 61,0 % [54,0 %; 68,0 %]	85; 81,0 % [72,4 %; 87,3 %]	102; 61,1 % [53,5 %; 68,1 %]	1–2 < 0,001* 1–3 > 0,999 2–3 < 0,001*
Примечание: * – статистически значимое различие показателей; БАБ – бета-адреноблокаторы РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система.				

Все больные с фенотипом ИБС с СД принимали бигуаниды (метформин). Низкая частота приема ИНГКТ2 (12,4 %) связана, вероятно, с тем, что во время набора пациентов данная группа препаратов еще не имела регистрации для ХСН с сохраненной ФВ.

Группу активного наблюдения составил 201 пациент (138 – 68,7 % мужчин и 63 – 31,3 % женщины). Из них пациентов с фенотипом ИБС без СД и МНФО было 71 (55 – 77,5 % мужчин и 16 – 22,5 % женщин), с фенотипом ИБС с СД – 51 (26 – 51,0 % мужчин и 25 – 49,0 % женщин) и с фенотипом ИБС с МНФО – 79 (57 – 72,2 % мужчин и 22 – 27,8 % женщины).

Биохимические показатели и маркеры системного воспаления. У больных стабильной ИБС без СД и МНФО уровень вчСРБ был выше по сравнению с больными с МНФО (3,20 мг/л vs 1,63 мг/л, $p = 0,018$), но ниже чем у больных с СД (3,20 мг/л vs 4,76 мг/л, $p = 0,002$). Уровень ФНО альфа также был выше в группе больных ИБС без СД и МНФО по сравнению группой больных с СД ($p < 0,001$) и с группой больных с МНФО ($p < 0,001$). У больных ИБС с

СД чаще повышался уровень противовоспалительного ИЛ-10 ($p < 0,001$), значимо чаще снижался уровень MCP1 и повышались значения VEGF (Таблица 6).

Таблица 6 – Показатели маркеров системного воспаления у больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий с различными клиническими фенотипами

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

Продолжение таблицы 6

Показатели/ параметры	1-я группа (ИБС без СД и МНФО) n = 71	2-я группа (ИБС с СД) n = 51	3-я группа (ИБС с МНФО без СД) n = 79	p
Повышение СРБ, n, % [ДИ]	52; 73,2 % [61,5 %; 82,7 %]	42; 82,4 % [69,7 %; 90,4 %]	48; 61,0 % [50,4 %; 71,6 %]	1–2 = 0,273 1–3 = 0,154 2–3 = 0,018*
Повышение ИЛ-1β, n, % [ДИ]	48; 67,6 % [55,8 %; 77,6 %]	30; 58,8 % [45,2 %; 71,2 %]	52; 65,8 % [54,8 %; 75,3 %]	1–2 = 0,341 1–3 = 0,862 2–3 = 0,460
Повышение ФНО-альфа, n, % [ДИ]	0; 0,0 % [0,0 %; 5,1 %]	0; 0,0 % [0,0 %; 7,0 %]	0; 0,0 % [0,0 %; 4,6 %]	1–2 > 0,999 1–3 > 0,999 2–3 > 0,999
Повышение ИЛ-6, n, % [ДИ]	55; 77,5 % [66,0 %; 85,4 %]	43; 84,3 % [72,0 %; 91,8 %]	70; 88,6 % [79,4 %; 94,7 %]	1–2 = 0,365 1–3 = 0,070 2–3 = 0,579
Повышение ИЛ-8, n, % [ДИ]	71; 100,0 % [94,4 %; 100,0 %]	51; 100,0 % [93,0 %; 100,0 %]	77; 97,5 % [90,0 %; 99,2 %]	1–2 > 0,999 1–3 = 0,497 2–3 = 0,507
Повышение ИЛ-10, n, % [ДИ]	25; 35,2 % [25,1 %; 46,8 %]	34; 66,7 % [53,0 %; 78,0 %]	21; 26,6 % [17,7 %; 37,2 %]	1–2 < 0,001* 1–3 = 0,284 2–3 < 0,001*
Снижение MCP 1, n, % [ДИ]	29; 40,8 % [29,3 %; 51,7 %]	18; 35,3 % [23,6 %; 49,0 %]	21; 26,6 % [18,1 %; 37,2 %]	1–2 = 0,705 1–3 = 0,115 2–3 = 0,330
Повышение VEGF, n, % [ДИ]	1; 1,4 % [0,2 %; 7,6 %]	0; 0,0 % [0,0 %; 7,0 %]	0; 0,0 % [0,0 %; 4,6 %]	1–2 > 0,999 1–3 = 0,473 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).				

Не выявлено достоверных различий по уровню и частоте повышения цистатина С и NTproBNP. У больных ИБС без СД и МНФО уровень протективного АПО А1 был выше, чем в других группах ($p < 0,001$). В группе больных ИБС с СД определялся наиболее низкий уровень АПО В ($p = 0,005$).

Толщина эпикардиальной жировой ткани у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами КА. Толщина эпикардиальной жировой ткани как маркера висцерального ожирения была достоверно выше в группе больных ИБС с СД (4,50 мм vs 3,5 мм в группе без СД и МНФО, $p < 0,001$, и 4,00 мм в группе с МНФО, $p = 0,002$). У больных ИБС без СД и МНФО тЭЖЖ была значимо ниже (0,60 vs 1,2 в группе с СД, $p < 0,001$, и 1,10 в группе с МНФО, $p < 0,001$), как и ИВО (8,4 % vs 54,9 % в группе с СД $p < 0,001$, и 50,6 % в группе с МНФО, $p < 0,001$) по сравнению с другими группами. Толщина ЭЖТ выявила ряд значимых корреляционных взаимосвязей, представленных в таблице 7.

Таблица 7 – Коэффициенты корреляции толщины эпикардиальной жировой ткани у больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий с различными клиническими фенотипами

Показатель	1-я группа тЭЖТ	2-я группа тЭЖТ	3-я группа тЭЖТ
Возраст	-0,35 (0,003*)	-0,27 (0,060)	-0,44 (<0,001*)
Возраст манифестации АГ	-0,35 (0,004*)	-0,44 (0,002*)	-0,45 (<0,001*)
Возраст манифестации ИБС	-0,34 (0,004*)	-0,22 (0,119)	-0,39 (<0,001*)
Уровень глюкозы крови	0,04 (0,712)	0,29 (0,042*)	0,1 (0,386)
Уровень вчСРБ	0,26 (0,037*)	0,16 (0,272)	0,05 (0,683)
Уровень ЛПВП	0,32 (0,007)	0,23 (0,098)	0,02 (0,838)
ИММЛЖ	0,05 (0,736)	0,38 (0,007*)	-0,04 (0,762)
Баллы по шкале HADS (депрессия)	0,25 (0,033*)	0,24 (0,096)	0 (0,975)
СРПВ	0,24 (0,044*)	0,08 (0,565)	0,38 (< 0,001*)
Коэффициент соотношения 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 МСР 1	0,02 (0,885)	0,36 (0,010*)	0,07 (0,517)
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 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)

При проведении регрессионного анализа и построении многофакторной модели выявлены наиболее значимые предикторы увеличения тЭЖЖ у больных с различными клиническими фенотипами стабильной ИБС, отличавшиеся в зависимости от фенотипа.

Экспрессия микро-РНК у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий. Несмотря на описанную связь miR-21 и miR-133a с метаболическим статусом, их значения в группах больных ИБС с различными фенотипами значимо не различались, как и значения miR-499. Уровень miR-208 был достоверно выше в группе больных ИБС и МНФО (41,96 vs 40,74 в группе больных без СД и МНФО, $p = 0,002$, и 40,45 в группе больных с СД, $p < 0,001$), что указывает на активные процессы ремоделирования миокарда (Таблица 8). При проведении корреляционного анализа в каждой группе были обнаружены специфические зависимости, свойственные каждому фенотипу ИБС. Многофакторный регрессионный анализ выявил значимые предикторы увеличения тЭЖТ в зависимости от клинического фенотипа ИБС.

Таблица 8 – Концентрация микро-РНК у больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий с различными клиническими фенотипами

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

Примечание: * – статистически значимое различие показателей.

Мультифокальный атеросклероз у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий. Наиболее высокая частота МФА была выявлена в группах больных ИБС с СД (88,2 % vs 67,6 % в группе без СД и МНФО, $p = 0,037$) и ИБС МНФО (84,8 % vs 67,6 % в группе без СД и МНФО, $p = 0,049$). Наибольшее количество больных с отсутствием признаков поражения БЦА оказалось в 1-й группе (Таблица 9).

Таблица 9 – Данные ультразвукового исследования брахицефальных артерий

Показатель	1-я группа (ИБС без СД и МНФО) n = 71	2-я группа (ИБС с СД) n = 51	3-я группа (ИБС с МНФО без СД) n = 79	p
Толщина КИМ, мм, M [ДИ]	1,10 [1,10; 1,20]	1,20 [1,10; 1,30]	1,20 [1,10; 1,30]	1–2 = 0,037* 1–3 = 0,006* 2–3 = 0,679
Стеноз БЦА ≤ 30 %, n, % [ДИ]	61; 85,9 % [72,7 %; 93,4 %]	31; 60,8 % [45,0 %; 76,1 %]	53; 67,1 % [53,4 %; 78,8 %]	1–2 = 0,018* 1–3 = 0,050* 2–3 = 0,645
Стеноз БЦА 30 %–50 %, n, % [ДИ]	8; 11,3 % [5,1 %; 24,5 %]	21; 41,2 % [26,4 %; 57,8 %]	21; 26,6 % [16,2 %; 40,3 %]	1–2 = 0,004* 1–3 = 0,113 2–3 = 0,233
Стеноз БЦА > 50 %, n, % [ДИ]	2; 2,8 % [0,4 %; 12,1 %]	1; 1,9 % [0,5 %; 14,9 %]	3; 3,8 % [1,1 %; 13,7 %]	1–2 > 0,999 1–3 > 0,999 2–3 > 0,999
Отсутствие атеросклеротического поражения БЦА, n, % [ДИ]	23; 32,4 % [24,6 %; 38,4 %]	6; 11,8 % [9,2 %; 15,5 %]	12; 15,2 % [11,4 %; 17,2 %]	1–2 = 0,047* 1–3 = 0,035* 2–3 = 0,632
Частота МФА, n, % [ДИ]	48; 67,6 % [55,4 %; 78,0 %]	45; 88,2 % [72,8 %; 96,3 %]	67; 84,8 % [72,5 %; 92,0 %]	1–2 = 0,037* 1–3 = 0,049* 2–3 = 0,739
Примечание: * – статистически значимое различие показателей; БЦА – брахицефальные артерии; КИМ – комплекс интима-медиа; МФА – мультифокальный атеросклероз.				

Построение многофакторной модели логистической регрессии продемонстрировало снижение шансов наличия МФА у больных ИБС без СД и МНФО при поражении только одной КА и повышение шансов при 3 степени АГ, ИМ в анамнезе, повышении вчСРБ и возрасте пациента старше 55,5 года. У больных ИБС с СД значимыми предикторами наличия МФА оказались уровень вчСРБ $> 8,91$ ммоль/л, возраст пациента старше 52,5 года и нарушения ритма сердца. Наконец, у больных ИБС с МНФО толщина КИМ $> 0,9$ мм, уровень ТГ $> 1,37$ ммоль/л, повышение офисного САД и прием препаратов, влияющих на прогноз больных ИБС в течение года, предшествующего госпитализации повышали шансы наличия МФА, а поражение только одной КА снижало их.

Когнитивная функция и тревожно-депрессивный спектр у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий. Оценка когнитивной функции по шкале MMSE не выявила различий у больных с различными фенотипами, а средний балл шкалы соответствовал преддементным когнитивным нарушениям. Средний балл уровня тревоги по шкале HADS не показал различий по фенотипам и соответствовал нормальным значениям, в то время как средний балл уровня депрессии был выше у больных ИБС с СД (6,00 vs 4,00 в группе без МНФО и СД, $p = 0,002$, и 4,00 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 у больных ИБС с СД (до 29,4 %). Клиническая тревога также встречалась часто и составила 14,7 % у больных ИБС без СД и МНФО и 15,7 % у больных с СД. Частота субклинической депрессии достигала 21,6 % у больных ИБС с СД и 16,5 % – с МНФО. Отсутствие когнитивных нарушений было выявлено у 29,6 % больных без СД и МНФО, у 29,1 % с МНФО и у 23,5 % больных с СД. Преддементные нарушения наблюдались более чем у половины больных – от 55, % при ИБС с МНФО до 72,5 % при ИБС с СД.

Сосудистая жесткость, относительная длина теломер и синдром раннего сосудистого старения у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий. При анализе отдельных компонентов СРСС у больных ИБС СД выявлены наиболее высокие значения СРПВ и СЛСИ. Коэффициент «паспортный/биологический» возраст был наименьшим, а частота его снижения была наибольшей также у больных ИБС с СД. Частота СРСС по предложенным нами критериям (Яхонтов Д. А., 2018) была выше у больных ИБС с СД (68,6 %) по сравнению с 46,5 % у больных ИБС без СД и МНФО, $p = 0,017$, и 48,1 % у больных с МНФО, $p = 0,030$ (Таблица 10).

Таблица 10 – 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 (ИБС без СД и МНФО) n = 71	2-я группа (ИБС с СД) n = 51	3-я группа (ИБС с МНФО без СД) n = 79	p
СРПВ, м/с, М [ДИ]	8,40 [7,90; 9,25]	8,83 [8,51; 9,30]	8,50 [7,90; 9,25]	1–2 = 0,024* 1–3 = 0,618 2–3 = 0,029*
СЛСИ, ед., М [ДИ]	8,10 [7,50; 9,00]	9,00 [8,00; 9,40]	8,10 [7,20; 8,70]	1–2 = 0,006* 1–3 = 0,586 2–3 < 0,001*
ЛПИ, ед., М [ДИ]	1,07 [0,99; 1,10]	1,05 [0,98; 1,10]	1,10 [0,99; 1,15]	1–2 = 0,291 1–3 = 0,342 2–3 = 0,022*
ИА, ед., М [ДИ]	0,98 [0,90; 1,05]	0,97 [0,86; 1,04]	1,01 [0,93; 1,11]	1–2 = 0,428 1–3 = 0,265 2–3 = 0,107
ЛПИ < 0,9, n, % [ДИ]	8; 11,3 % [5,8 %; 20,7 %]	13; 25,5 % [15,5 %; 38,9 %]	7; 8,9 % [4,4 %; 17,2 %]	1–2 = 0,052 1–3 = 0,786 2–3 = 0,013*
ММП-9, нг/мл, М [ДИ]	540,00 [400,00; 681,00]	279,00 [246,00; 321,50]	490,00 [340,00; 639,50]	1–2 < 0,001* 1–3 = 0,135 2–3 < 0,001*
Частота повышения ММП-9, n, % [ДИ]	46; 64,8 % [53,2 %; 74,9 %]	2; 3,9 % [1,1 %; 13,2 %]	48; 60,8 % [49,7 %; 70,8 %]	1–2 < 0,001* 1–3=0,617 2–3 < 0,001*
Теломеры, М [ДИ]	0,70 [0,37; 1,00]	0,61 [0,42; 0,78]	0,70 [0,40; 0,84]	1–2 = 0,166 1–3 = 0,725 2–3 = 0,330
Укорочение теломер, n, % [ДИ]	53; 74,7 % [63,4 %; 83,3 %]	46; 90,2 % [79,0 %; 95,7 %]	65; 82,3 % [72,4 %; 89,1 %]	1–2 = 0,036* 1–3 = 0,319 2–3 = 0,310

Продолжение таблицы 10

Показатели/ параметры	1-я группа (ИБС без СД и МНФО) n = 71	2-я группа (ИБС с СД) n = 51	3-я группа (ИБС с МНФО без СД) n = 79	p
Коэффициент паспортный/биоло- гический возраст, M [ДИ]	0,96 [0,90; 1,00]	0,92 [0,88; 0,96]	0,95 [0,89; 1,02]	1–2 = 0,002* 1–3 = 0,952 2–3 = 0,005*
Частота значений коэффициента паспортный/биоло- гический возраст < 1, n, % [ДИ]	44; 61,9 % [50,3 %; 72,4 %]	43; 84,3 % [72,8 %; 92,8 %]	51; 64,6 % [53,0 %; 73,9 %]	1–2 = 0,007* 1–3 = 0,865 2–3 = 0,013*
Частота СРСС, n, % [ДИ]	33; 46,5 % [35,4 %; 58,0 %]	35; 68,6 % [55,0 %; 79,7 %]	38; 48,1 % [37,4 %; 58,9 %]	1–2 = 0,017* 1–3 = 0,871 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.				

Таким образом, основные критерии СРСС, отражающие повышение жесткости сосудистой стенки, и частота самого СРСС были выше у больных с фенотипом стабильной ИБС и СД. По частоте документированного COVID 19 группы значимо не различались (1-я группа – 18,3 %, 2-я группа – 21,6 %, 3-я группа – 23,1 %; $p > 0,05$), а факт перенесенного COVID 19 не вошел ни в одну из моделей прогнозирования СРСС. Построение многофакторной модели логистической регрессии продемонстрировало значимое повышение шансов значений коэффициента паспортный/биологический возраст < 1 у больных 1-й группы при СРПВ > 7,73 м/с, тЭКЖ > 3,25 мм, уровне миР-208a < 41,03, ЛПИ > 1,08, уровне ТГ > 1,41 ммоль/л; у больных 2-й группы повышение шансов наблюдалось при ИВО > 0,55, а понижение при баллах по шкале HADS (тревога) > 11,5. У больных 3-й группы в основные предикторы модели прогнозирования значений коэффициента паспортный/биологический возраст < 1 вошли СРПВ > 8,45 м/с, показатель ИА, уровне миР-499a > 39,63, ЛПИ > 1,04, лечении АГ менее 2,3 лет, ИЛ1 > 6,87 пг/мл, ФНО-альфа > 0,88.

Персонализированный алгоритм прогнозирования синдрома раннего сосудистого старения у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий с различными клиническими фенотипами. С целью разработки персонализированных алгоритмов прогнозирования СРСС в зависимости от клинического фенотипа ИБС с пограничными стенозами КА была построена многофакторная оптимальная регрессионная модель, выявившая сбалансированную группу независимых статистически значимых предикторов СРСС и выведена формула оптимальной модели предикторов СРСС у больных с различными фенотипами. 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 .

У больных с фенотипом стабильной ИБС и СД формула оптимальной модели предикторов СРСС 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 тЭЖТ $> 3,75$ мм и 0 – при тЭЖТ $< 3,75$ 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 $> 35,86$.

Наконец, у больных ИБС с МНФО формула оптимальной модели предикторов СРСС представлена в следующем виде:

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

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

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

где P (СРСС) – вероятность СРСС;

$\exp(z)$ – 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 $27,5$;

$M1$ – 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 $< 35,73$.

Таким образом, с использованием многофакторного регрессионного анализа предложены персонифицированные алгоритмы прогнозирования СРСС у больных ИБС с пограничными стенозами КА с различными клиническими фенотипами.

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 скинтиграфии 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 эпикардиальной 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 эпикардиальной 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 эпикардиальной 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 болезнью 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 %) значительно 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 эпикардиальной 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Яхонтов, Д. А. Актуальные аспекты стабильной ишемической болезни сердца. Исследование ISCHEMIA: прорыв или сдержанный оптимизм в подходах к лечению. Ишемия миокарда при необструктивном поражении коронарных артерий (INOCA) / Д. А. Яхонтов, **Ю. О. Останина**, А. В. Звонкова // **Атеросклероз**. – 2021. – № 1. – С. 70–77.

2. Яхонтов, Д. А. Исследование ISCHEMIA. Взаимоотношение консервативного и интервенционного подходов к лечению стабильной ишемической болезни сердца. Ишемия миокарда при необструктивном поражении коронарных артерий (INOCA) / Д. А. Яхонтов, **Ю. О. Останина** // **Journal of Siberian Medical Sciences**. – 2021. – № 2. – С. 114–126.

3. Ишемическая болезнь сердца с пограничными стенозами коронарных артерий. Клинико-ангиографические параллели. Соотношение паспортного и сосудистого возраста / Д. А. Яхонтов, **Ю. О. Останина**, А. А. Лясковская [и др.] // **Бюллетень медицинской науки**. – 2022. – № 1. – С. 27–33.

4. Яхонтов, Д. А. Стабильная стенокардия у больных с пограничными стенозами коронарных артерий и высоким биологическим возрастом. Резидуальный кардиоваскулярный риск / Д. А. Яхонтов, **Ю. О. Останина** // **Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия «Естественные и технические науки»**. – 2022. – № 3. – С. 250–255.

5. Яхонтов, Д. А. Ишемическая болезнь сердца у больных с пограничными стенозами коронарных артерий. Клинические фенотипы / Д. А. Яхонтов, **Ю. О. Останина** // **Journal of Siberian Medical Sciences**. – 2022. – № 3. – С. 129–142.

6. Оценка клинических фенотипов больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий / Д. А. Яхонтов, **Ю. О. Останина**, О. В. Дуничева, О. А. Сурначева // **Атеросклероз**. – 2022. – № 3. – С. 222–229.

7. Уровень микро-РНК у больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий / Д. А. Яхонтов, **Ю. О. Останина**, В. В. Конончук [и др.] // **Российский кардиологический журнал**. – 2022. – № 10. – С. 16–21.

8. Яхонтов, Д. А. Ишемическая болезнь сердца с пограничными стенозами коронарных артерий. Клинические особенности. Соотношение паспортного и биологического возраста / Д. А. Яхонтов, **Ю. О. Останина**, А. П. Лыков // **Journal of Siberian Medical Sciences**. – 2022 – № 4. – С. 37–47.
9. Клинические фенотипы пациентов с ишемической болезнью сердца и пограничными стенозами коронарных артерий / Д. А. Яхонтов, **Ю. О. Останина**, Ю. Д. Струц, А. А. Лясковская // **Казанский медицинский журнал**. – 2022. – № 6. – С. 928–936.
10. Поражение коронарного русла, биологический возраст и уровень микро-РНК у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий / Д. А. Яхонтов, **Ю. О. Останина**, С. В. Семяхина [и др.] // **Бюллетень медицинской науки**. – 2023. – № 3. – С. 74–85.
11. Поражение коронарного русла и уровень микро-РНК у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий / **Ю. О. Останина**, Д. А. Яхонтов, С. В. Семяхина [и др.] // **Сибирское медицинское обозрение**. – 2023. – № 5. – С. 52–58.
12. Яхонтов, Д. А. Особенности течения стабильной ишемической болезни сердца с пограничными стенозами коронарных артерий в зависимости от толщины эпикардиальной жировой ткани / Д. А. Яхонтов, **Ю. О. Останина**, В. Л. Лукинов // **Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний**. – 2024. – № 1. – С. 6–15.
13. Тревожно-депрессивные расстройства у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий и висцеральным ожирением / Д. А. Яхонтов, **Ю. О. Останина**, О. В. Дуничева [др.] // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика**. – 2024. – Т. 23, № 4. – С. 39–43.
14. Яхонтов, Д. А. Толщина эпикардиальной жировой ткани как компонент синдрома раннего сосудистого старения у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий / Д. А. Яхонтов, **Ю. О. Останина**, В. Л. Лукинов // **Российский кардиологический журнал**. – 2024. – Т. 29, № 5. – С. 57–99.
15. Яхонтов, Д. А. Толщина эпикардиальной жировой ткани у больных стабильной ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий / Д. А. Яхонтов, **Ю. О. Останина** // **East European Scientific Journal**. – 2024. – Т. 101, № 4. – С. 66–73.
16. **Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2024666461** Российская Федерация. Калькулятор прогнозирования синдрома раннегососудистого старения у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий : № 2024665604 : заявл. 04.07.2024 : опубл. 15.07.2024 / **Ю. О. Останина**, Д. А. Яхонтов, В. Л. Лукинов; правообладатель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 4 604 КБ.
17. Яхонтов, Д. А. Характерные особенности «портрета» больного ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий / Д. А. Яхонтов, **Ю. О. Останина**, И. С. Еремина // **Российский национальный конгресс кардиологов**. – Екатеринбург, 2019. – С. 410.
18. Фенотипы больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий / Д. А. Яхонтов, **Ю. О. Останина**, Д. Р. Чернышова, М. Д. Таубес // **Российский национальный конгресс кардиологов**. – Казань, 2020. – С. 471.
19. Яхонтов, Д. А. Особенности течения ИБС при пограничных стенозах коронарных артерий / Д. А. Яхонтов, **Ю. О. Останина** // **Российский национальный конгресс кардиологов**. – Санкт-Петербург, 2021. – С. 331.
20. Яхонтов, Д. А. Ишемическая болезнь сердца с пограничными стенозами коронарных артерий. Соотношение паспортного и биологического возраста / Д. А. Яхонтов, **Ю. О. Останина** // **Российский национальный конгресс кардиологов**. – Казань, 2022. – С. 259.
21. Яхонтов, Д. А. Ишемическая болезнь сердца с пограничными стенозами коронарных артерий. Многогранные оттенки заболевания / Д. А. Яхонтов, **Ю. О. Останина** // **Российский национальный конгресс кардиологов**. – Москва, 2023. – С. 298.

22. Останина, Ю. О. Микро-РНК у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий / Ю. О. Останина, Д. А. Яхонтов // Российский национальный конгресс кардиологов. – Москва, 2023. – С. 309.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертония
АД	артериальное давление
БЦА	брахиоцефальные артерии
вчСРБ	высоко чувствительный С-реактивный белок
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДИ	доверительный интервал
ДТ	длина теломер
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
ЛЖ	левый желудочек
ЛПИ	лодыжечно-плечевой индекс
ММП-9	матричная металлопротеиназа-9
МНФО	метаболически нездоровый фенотип ожирения
миР	микро-РНК
миР-21	микро-РНК-21
миР-133а	микро-РНК-133а
миР-208а	микро-РНК-208а
миР-499а	микро-РНК-499а
МФА	мультифокальный атеросклероз
ОСА	общая сонная артерия
ОДТ	относительная длина теломер
ОХС	общий холестерин
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ОШ	отношение шансов
ПЖ	правый желудочек
ПИКС	постинфарктный кардиосклероз
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
ССР	сердечно-сосудистый риск

ТГ	Триглицериды
ТКИМ	толщина комплекса интима-медиа
тЭЖТ	толщина эпикардальной жировой ткани
ФВ	фракция выброса
ФК	функциональный класс
ФКГ	Фонокардиография
ФНО-альфа	фактор некроза опухоли-альфа
ФРК	фракционный резерв кровотока
ХБП	хроническая болезнь почек
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
ЭХО-КГ	Эхокардиография
АРО А1	аполипопротеин А 1
АРО В	аполипопротеин В
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale – госпитальная шкала тревоги и депрессии
NTproBNP	N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида
MCP 1	Monocyte chemoattractant protein 1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок 1
MMSE	Mini-mental state examination – мини шкала оценки ментального состояния
VEGF	Vascular endothelial growth factor – факторы роста эндотелия сосудов