



УДК 616.13–004.6–07:616.12–005.4
DOI: 10.17802/2306-1278-2017-6-4-36-43

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ПРОЯВЛЕНИЯ МУЛЬТИФОКАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ ИБС РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Д.А. ЯХОНТОВ¹, Ю.О. ОСТАНИНА¹, М.Ю. ПАХАРУКОВА², В.А. МОРДВИНОВ²

¹ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск, Россия.

²ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» СО РАН, Новосибирск, Россия

Резюме

Цель. Сопоставить характер поражения коронарных и брахиоцефальных артерий (БЦА), содержание матричной металлопротеиназы-9 (ММП-9), относительную длину теломер и жесткость сосудистой стенки у больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) различных возрастных групп.

Материалы и методы. В исследовании участвовало 106 больных (мужчины) стабильной стенокардией напряжения (СН) 1-3 функционального класса (ФК), в том числе 59 – молодого и среднего возраста (52 [46,5; 55] лет) – 1-я группа и 47 пожилых (64 [62; 67] лет; $p < 0,001$) – 2-я группа. Оценивались анамнестические данные, результаты коронарографии, метаболические параметры, данные УЗИ сердца и БЦА, ММП-9, относительная длина теломер и жесткость сосудов.

Результаты. У пациентов молодого и среднего возраста достоверно чаще были повышены показатели липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ), а также выше частота ожире-

ния и курения. По данным коронарографии, одно-сосудистое поражение чаще встречалось у молодых пациентов, а многососудистое – у пожилых; показатели ультразвукового исследования (УЗИ) сердца и частота атеросклеротического поражения БЦА по группам не отличались. Содержание ММП-9 как косвенного маркера жесткости сосудистой стенки оказалось повышенным в обеих группах, как и значения маркера жесткости артериальной стенки – сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (Cardio-Ankle Vascular Index - CAVI). Относительная длина теломер была сопоставима в обеих группах.

Заключение. Полученные результаты позволяют предположить достаточно высокую частоту синдрома раннего сосудистого старения у пациентов молодого и среднего возраста, а также вероятность более тяжелого течения ИБС и атеросклероза у этой группы пациентов.

Ключевые слова: *сосудистое старение, ИБС, артериальная жесткость, теломеры, матричная металлопротеиназа-9.*

Для цитирования: Яхонтов Д.А., Останина Ю.О., Пахарукова М.Ю., Мордвинов В.А. Клиническая характеристика и проявления мультифокального атеросклероза у больных ИБС различных возрастных групп. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017;6(4):36-43. DOI:10.17802/2306-1278-2017-6-4-36-43

Eng

CLINICAL SIGNS AND SYMPTOMS OF POLYVASCULAR DISEASE IN CORONARY ARTERY DISEASE PATIENTS OF DIFFERENT AGE GROUPS

D.A. YAHONTOV¹, J.O. OSTANINA¹, M.Y. PAKHARUKOVA², V.A. MORDVINOV²

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russia

Abstract

Aims. To perform comparative assessment of lesion pattern of the coronary and brachiocephalic arteries. To measure levels of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), relative telomere length and arterial stiffness in stable coronary artery disease patients of different age groups.

Methods. 106 male patients with stable coronary artery disease, functional class 1-3 were included in the

study. All patients were assigned to two groups according to their age. Patients of younger age and middle-aged ($n=59$, 52 [46.5; 55] years) were included in Group 1, and 47 elderly patients (64 [62; 67] years; $p < 0.001$) were included in Group 2. Clinical and demographic data, coronary angiography findings, metabolic parameters, ECHOCG findings, levels of MMP-9, relative telomere length and arterial stiffness were included in the analysis.



Results. Young and middle-aged patients commonly had obesity, elevated low density lipoproteins levels and triglycerides levels. Smokers prevailed in this group. According to coronary angiography, one - vessel disease was commonly found in younger patients, whereas multivessel disease - in elder patients. However, there were no significant differences found in ECHO-CG parameters and atherosclerotic lesions of brachiocephalic arteries between the study groups. Levels of MMP-9 as an indirect

marker of arterial stiffness were elevated in both study groups as well as cardio-ankle vascular index. Relative telomere length was similar in both groups.

Conclusion. Our data allow to assume vascular aging syndrome existence in young and middle age patients, and the severe course of coronary artery disease and atherosclerosis likelihood in these groups patients.

Keywords: *vascular aging, coronary artery disease, arterial stiffness, telomere, matrix metalloproteinase - 9.*

For citation: *Yahontov D.A., Ostanina J.O., Pakharukova M.Y., Mordvinov V.A. Clinical signs and symptoms of polyvascular disease in coronary artery disease patients of different age groups. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2017;6(4): 36-43. (In Russ.) DOI:10.17802/2306-1278-2017-6-4-36-43*

Список сокращений:

АГ - артериальная гипертензия
БЦА - брахиоцефальные артерии
ДИ - доверительный интервал
ИБС - ишемическая болезнь сердца
ИМ - инфаркт миокарда
НТГ - нарушения толерантности к углеводам

ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания
СНН - стабильная стенокардия напряжения
ССР - сердечно-сосудистый риск
ТГ - триглицерид
ФК - функциональный класс

Актуальность

Исследования последних лет, посвященные изучению атеросклероза, все чаще обращены к проблеме острого либо хронического воспаления, увеличивающего кардиоваскулярный риск [1]. Однако достигнутые результаты в области патофизиологии воспаления при кардиоваскулярной патологии не уменьшают необходимости глубокого понимания подходов к ранней и последующей коррекции как самих заболеваний, так и метаболических нарушений, ассоциированных с ними. На этом, в частности, базируется интерес к определению артериальной жесткости как раннего доклинического маркера атеросклероза, что легло в основу формирования концепции синдрома раннего сосудистого старения (early vascular ageing, EVA-Syndrome) в 2008 г. Суть EVA-синдрома отражает понимание эффекта старения сосудистого дерева и его влияния на функциональное состояние сосудов, в первую очередь артерий [2,3].

Артериальная жесткость может определяться как прямыми, так и непрямими методами, которые коррелируют друг с другом, хотя «золотым стандартом» является метод оценки скорости распространения пульсовой волны. К непрямим (лабораторным) методам определения артериальной жесткости относится оценка уровня матричной металлопротеиназы-9 (ММП-9). Одним из механизмов повышения жесткости артерий на фоне увеличения концентрации ММП-9 является способность последней вызывать дегградацию эластина – основного компонента, отвечающего за эластичность сосудистой стенки [4, 5]. В настоящее время имеются доказательства взаимосвязи жесткости аорты

с уровнем ММП-9 при артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС) [4, 5].

Поскольку старение сосудов в молодом и среднем возрасте является отражением генерализованного биологического старения, важно определение и других маркеров раннего старения, одним из которых является длина теломер [6, 7]. Метаанализ нескольких проспективных исследований, опубликованный в 2014 г., продемонстрировал ассоциацию укорочения лейкоцитарных теломер с повышенным риском ИБС [8, 9]. Есть данные о том, что скорость укорочения теломер увеличивается еще до начала клинических проявлений заболевания, что может иметь диагностическое и прогностическое значение, поскольку измерение длины теломер в первые годы жизни способно указывать на генетическую предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) и служить сигналом к своевременному началу профилактических и лечебных мероприятий [10]. Таким образом, активное изучение проблемы сосудистого старения на сегодняшний день является весьма актуальным направлением в исследовании патофизиологии ССЗ и организации профилактических мероприятий [11, 12, 13].

Целью нашего исследования была оценка характера поражения коронарных и брахиоцефальных артерий (БЦА), содержания ММП-9, относительной длины теломер и жесткости сосудистой стенки у больных стабильной ИБС различных возрастных групп.

Материалы и методы

Исследование одобрено локальным этическим



комитетом, каждым пациентом подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании. В исследовании участвовало 106 больных (мужчины) стабильной стенокардией напряжения (СН) 1-3 функционального класса (ФК), в том числе 59 – молодого и среднего возраста (52 [46,5; 55] лет) – 1-я группа и 47 пожилых (64 [62; 67] лет; $p < 0,001$) – 2-я группа. Критериями исключения были женский пол, сахарный диабет, инфаркт миокарда (ИМ) давностью менее 6 месяцев, онкологические и аутоиммунные заболевания, хронические заболевания в стадии обострения, острые инфекционные и психические заболевания. У всех больных ИБС была подтверждена результатами коронарографии, указывающими на наличие атеросклеротического поражения любой коронарной артерии. Проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) сердца и БЦА. Содержание ММР-9 определяли с помощью тест-системы Human ММР-9 Immunoassay (США). Высокочувствительный С-реактивный протеин (ВЧ-СРП) определялся с помощью тест-системы ELISA (Biomerica). Для определения относительной длины теломер из крови выделяли ДНК с помощью набора для выделения геномной ДНК (Синтол, Россия). Концентрацию и качество геномной ДНК в полученных образцах оценивали с помощью спектрофотометра NanoDrop (Thermo Fisher Scientific, США). Оценку относительной длины теломер проводили методом ПЦР в реальном времени с использованием праймеров и протокола проведения реакции [14] и наборов ферментов с красителем EVA-green (Синтол, Россия) на приборе Bio-Rad CFX (США). В качестве референсной последовательности использовали ген альбумина, представленный в геноме человека единственной копией. Дополнительно оценивали эффективность реакции ПЦР для каждой пары праймеров. Результат реакции ПЦР нормировали на показатель эффективности амплификации. ПЦР-реакция проводилась одновременно в трех лунках (трипликаты). Относительную длину теломерной последовательности считали как отношение результата ПЦР реакции на теломерную последовательность к отношению результатов амплификации последовательности гена альбумина. Анализ результатов амплификации проводили в программе Bio-Rad CFX manager (США). Теломерные последовательности считались укороченными, если отношение было менее 1 у.е., и удлиненными, если более 1 у.е. [14]. Определение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (Cardio-Ankle Vascular Index - CAVI) как специфического маркера жесткости артериальной стенки и плече-лодыжечного индекса (Ankle-brachial Index - ABI) как показателя, отражающего степень атеросклеротического стеноза или окклюзии артерий нижних конечностей, проводилось с использованием сфигмоманометра VaSera VS-1500N (FUKUDA DENSHI, Япония). Показатели CAVI оценивались в зависимости от возраста и сопоставлялись с данными по российской популя-

ции [15]. Диагностическим критерием стеноза артерий нижних конечностей считали $ABI < 0,9$. Также определялся индекс аугментации (Augmentation index - AI) – показатель растяжимости сосудистой стенки, который взаимосвязан с жесткостью аорты и увеличивается с возрастом и прогрессированием атеросклероза [15, 16]. Контрольную группу при проведении данных методик составили здоровые мужчины в возрасте 20-35 лет.

Статистическую обработку результатов проводили в свободно распространяемой программе Rstudio (version 0.99.879 – © 2009-2016 RStudio, Inc., USA, 250 Northern Ave, Boston, MA 02210 844-448-121, info@rstudio.com) на языке R (R Core Team (2015). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>). Для проверки нормальности распределений использовался критерий Шапиро-Уилка. Deskриптивные характеристики представлены в виде медианы [первый квартиль; третий квартиль] для числовых данных; процент [нижняя граница 95% доверительный интервал (ДИ); верхняя граница 95% ДИ] для бинарных данных с вычислением границ ДИ по формуле Вильсона; количество пациентов в категории, процент от общего количества для категориальных данных. Вследствие отсутствия нормальности у большинства (98%) исследуемых показателей, для статистической проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений в сравниваемых группах использовался непарный U-критерий Манна-Уитни, производился расчет смещения распределений с построением 95% доверительного интервала для смещения. Для сравнения бинарных и категориальных показателей применялся точный двусторонний критерий Фишера. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p = 0,05$, т.е. различие считалось статистически значимым, если $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Больные 1-й группы характеризовались меньшей длительностью ИБС (23 [6; 48] / 36 [10; 108], месяцев; $p = 0,008$) при одинаковой частоте перенесенного инфаркта миокарда (34 (58%) и 25 (53%), $p = 0,697$). Обе группы больных были сопоставимы по частоте АГ – 55 (93%) и 45 (96%), $p = 0,691$, длительности и степени АГ. С другой стороны, в 1-й группе достоверно чаще встречались такие факторы сердечно-сосудистого риска (ССР), как ожирение (44 (75%)/20 (43%), $p = 0,001$), курение (37 (63%)/ 18 (38%), $p = 0,019$), частота повышения ЛПНП (19 (33%) / 7 (15%), $p = 0,042$) и триглицеридов (ТТ) (26 (44%) / 10 (21%), $p = 0,022$), тогда как частота нарушений толерантности к углеводам (НТГ) по группам была сопоставима (14 (24%) / 17 (36%), $p = 0,199$). Возраст возникновения АГ был достоверно ниже у лиц молодого и среднего возраста – 44 [36; 50], чем у пожилых – 55 [47; 58] лет, $p < 0,001$ (табл. 1А и 1В).



Таблица 1 А. Клинико-анамнестическая характеристика больных
Table 1A. Clinical and demographic data of the study population

Параметры	1-я группа (n=53) МЕД [ИКИ]	2-я группа (n=42) МЕД [ИКИ]	Разница [95% ДИ]	U-критерий Манна-Уитни, р-уровень
Возраст, лет	52 [46,5; 55]	64 [62; 67]	14 [12; 16]	< 0,001*
Длительность ИБС, лет	23 [6; 48]	36 [10; 108]	16 [2; 54]	0,008*
Возраст манифестации ИБС, лет	49,9 [44,6; 52]	60 [56; 62,5]	11 [8,5; 13,5]	< 0,001*
ФК стенокардии	2 [2; 2]	2 [2; 3]	0 [0; 0]	0,792
Длительность АГ, лет	5 [2,5; 12,5]	10 [5; 18]	4 [1; 6]	0,008*
ЛПНП, ммоль/л	3,27 [2,5; 4,16]	2,88 [2,47; 3,42]	0,38 [-0,03; 0,75]	0,064
ТГ, ммоль/л	1,75 [1,33; 2,51]	1,31 [0,94; 1,73]	0,52 [0,28; 0,8]	< 0,001*
Базальный уровень глюкозы, ммоль/л	5,47 [5,1; 5,93]	5,66 [5,29; 6,29]	0,24 [-0,01; 0,5]	0,065
Окружность талии, см	101 [97; 110,5]	98 [96; 103,5]	3 [0; 6]	0,039*
ИМТ, кг/м ²	32,28 [29,88; 34,44]	29,71 [28,21; 33,43]	1,88 [0,15; 3,38]	0,033*

*- статистически значимое различие показателей

* - statistically significant differences

Таблица 1 В. Клинико-анамнестическая характеристика больных
Table 1B. Clinical and demographic data of the study population

Параметры	1-я группа n = 59 n, % [95% ДИ]	2-группа n = 47 n, % [95% ДИ]	ОР [95% ДИ]	Точный двусторонний критерий Фишера, р-уровень
Курение	37, 63% [50%; 74%]	18, 38% [26%; 53%]	1,637 [1,08; 2,47]	0,019*
Отягощенная наследственность по ИБС	41, 69% [57%; 80%]	28, 60% [45%; 72%]	1,166 [0,87; 1,56]	0,311
Перенесенный ИМ	34, 58% [45%; 69%]	25, 53% [39%; 67%]	1,08 [0,77; 1,53]	0,697
Артериальная гипертензия	55, 93% [84%; 97%]	45, 96% [86%; 99%]	0,97 [0,89; 1,07]	0,691
Повышение ЛПНП	19, 33% [22%; 46%]	7, 15% [7%; 28%]	2,2 [1,01; 4,78]	0,042*
Повышение ТГ	26, 44% [32%; 57%]	10, 21% [12%; 35%]	2,071 [1,11; 3,85]	0,022*
НТГ	14, 24% [15%; 36%]	17, 36% [24%; 50%]	0,656 [0,36; 1,19]	0,199
Избыточная масса тела	12, 20% [12%; 32%]	23, 49% [35%; 63%]	0,42 [0,23; 0,74]	0,003*
Абдоминальное ожирение	44, 75% [62%; 84%]	20, 43% [30%; 57%]	1,75 [1,22; 2,52]	0,001*

*- статистически значимое различие показателей

* - statistically significant differences



Не было выявлено различий в частоте разных ФК стенокардии. По данным коронарографии, в 1-й группе достоверно чаще (15 (25%) / 2 (4%), $p=0,003$) определялось однососудистое поражение коронарных артерий (КА), а во 2-й – многососудистое поражение (21 (36%) / 29 (62%); $p=0,011$) и поражение ствола левой коронарной артерии (ЛКА) (6 (10%) / 13 (28%), $p=0,024$). Частота проведенных операций

аорто-коронарного шунтирования (АКШ) по группам составила 1 (2%) и 5 (11%). По частоте встречаемости гемодинамически значимых и незначимых поражений коронарных сосудов, аневризмы левого желудочка и рестенозов стентов группы не различались (табл. 2). Также группы были сопоставимы по времени развития рестенозов (1 [1; 3] / 1 [1; 1], $p=0,440$).

Таблица 2. Данные коронарной ангиографии
Table 2. Coronary angiography findings in the study population

Параметры	1-я группа n = 59 n, % [95% ДИ]	2-я группа n = 47 n, % [95% ДИ]	ОР [95% ДИ]	Точный двусторонний критерий Фишера, р-уровень
Однососудистое поражение КА	15, 25% [16%; 38%]	2, 4% [1%; 14%]	5,975 [1,44; 24,84]	0,003*
Двухсосудистое поражение КА	18, 31% [20%; 43%]	15, 32% [20%; 46%]	0,956 [0,54; 1,69]	> 0,999
Многососудистое поражение КА	21, 36% [25%; 48%]	29, 62% [47%; 74%]	0,577 [0,38; 0,87]	0,011*
Поражение ствола ЛКА	6, 10% [5%; 20%]	13, 28% [17%; 42%]	0,368 [0,15; 0,89]	0,024*
Гемодинамически значимый коронарный атеросклероз ($\geq 75\%$)	40, 68% [55%; 78%]	25, 53% [39%; 67%]	1,275 [0,92; 1,76]	0,161
Гемодинамически незначимый коронарный атеросклероз ($\leq 75\%$)	19, 32% [22%; 45%]	22, 47% [33%; 61%]	0,688 [0,43; 1,11]	0,161
Аневризма ЛЖ	4, 7% [3%; 16%]	2, 4% [1%; 14%]	1,593 [0,3; 8,33]	0,691
Рестенозы стентов	7, 12% [6%; 23%]	5, 11% [5%; 23%]	1,11 [0,38; 3,27]	>0.999
АКШ в анамнезе	1, 2% [0%; 9%]	5, 11% [5%; 23%]	0,16 [0,02; 1,32]	0,086

*- статистически значимое различие показателей
* - statistically significant differences

Таблица 3. Показатели ультразвукового исследования сердца
Table 3. Echocardiographic findings in the study population

Параметры	1-я группа (n=53) МЕД [ИКИ]	2-я группа (n=42) МЕД [ИКИ]	Разница [95% ДИ]	U-критерий Манна-Уитни, р-уровень
АО, см	3,5 [3,3;3,7]	3,5 [3,3;3,83]	0 [-0,2; 0,2]	0,898
ЛП, см	4,6 [3,9;5,2]	4,8[4,03;5,38]	0,1[-0,3;0,5]	0,493
КДР ЛЖ, см	5,05[4,7;5,5]	5 [4,9;5,35]	0[-0,23;0,2]	0,874
КСР ЛЖ, см	3,5[3,1;3,9]	3,3[3,1;3,58]	0,11[-0,1;0,4]	0,208
ЗСЛЖ, см	1,15[1,07;1,2]	1,2 [1,1;1,3]	0,06 [0;0,1]	0,026*
МЖП, см	1,2[1,1;1,3]	1,3[1,22;1,4]	0,1[0,03;0,19]	0,005*
ФВ, %	63[53;66,5]	62[56,5;65]	1[-2;3]	0,591
ИММЛЖ	114,82[100,68; 139;3]	124,54[115,9;141,93]	11,15[-0,51;21,93]	0,054

*- статистически значимое различие показателей
* - statistically significant differences



По данным УЗИ сердца, достоверные различия были получены по размерам задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) – 1,15 [1,07; 1,2] / 1,2 [1,1; 1,3], $p=0,026$ и межжелудочковой перегородки (МЖП) – 1,2 [1,1; 1,3] / 1,3 [1,22; 1,4], $p=0,005$. Остальные показатели УЗИ сердца, включая фракцию выброса и ИММЛЖ, не различались (табл. 3).

Современные взгляды на проблему формирования атеросклероза связаны с наличием мультифокального поражения на разных этапах заболевания, в связи с чем была сопоставлена частота и выраженность мультифокального атеросклеротического поражения в различных возрастных группах. Критериями мультифокального атеросклероза наряду с атеросклеротическими изменениями сосудов при коронарной ангиографии служило поражение БЦА, выявленное у 50 больных (91% [80%; 96%]) в 1-й группе и у 42 (93% [82%; 98%]) – во 2-й группе, $p=0,727$; утолщение комплекса интима-медиа (КИМ) до 1,2 см (1,2 [1,1; 1,3] / 1,2 [1,1; 1,4], $p=0,534$ см) в обеих группах и повышение сосудистой жесткости.

Уровень ВЧСРП как маркера системного воспаления составил по группам 0 [0; 0,1] и 0 [0; 1,9] Мг/л соответственно. Концентрация деструктивной ММП-9 была достоверно выше во 2-й группе (631 [412,5; 837,5], нг/мл $p=0,009$) по сравнению с 1-й (440 [323, 25; 669,5] нг/мл).

Значения сердечно-лодыжечного сосудистого индекса - САVI, в 1-й группе составили 7,25 [6,6; 8] ед. справа и 7,4 [6,5; 7,9] ед. – слева, а во 2-й группе – 9,2 [7,9; 9,6] ед. справа и слева, $p=0,001$. При этом значения САVI в обеих группах достоверно превышали таковые в группе условно здоровых (5,7 [5,6; 6,7] ед. справа и слева, $p<0,001$) и соответствовали возрастным показателям жесткости сосудистой стенки [15]. Показатели плече-лодыжечного индекса - ABI (1,11 [1,04; 1,14] / 1,04 [0,99; 1,15] ед. справа и 1,1 [0,99; 1,12] / 1,09 [0,99; 1,09] ед. слева) по группам не различались и соответствовали норме [16, 17]. Значения индекса аугментации - AI составили 0,99 [0,95; 1,12] ед. в 1-й группе и 1,05 [0,89; 1,25] ед. во 2-й, превышая в обеих группах контрольные значения (0,78 [0,65; 0,82] ед.) – табл. 4.

Таблица 4. Показатели сосудистой жесткости
Table 4. Arterial stiffness parameters

Параметры	1-я группа n = 59 МЕД [ИКИ]	2-я группа n = 47 МЕД [ИКИ]	P	1-я группа n = 59 МЕД [ИКИ]	Условно здоровые n = 15 МЕД [ИКИ]	2-я группа n = 47 МЕД [ИКИ]	P
САVI справа, ед.	7,25 [6,6; 8]	9,2 [7,9; 9,6]	< 0,001*	7,25 [6,6; 8]	5,7 [5,6; 6,7]	9,2 [7,9; 9,6]	< 0,001*
САVI слева, ед.	7,4 [6,5; 7,9]	9,2 [7,9; 9,6]	< 0,001*	7,4 [6,5; 7,9]	6 [5,6; 6,65]	9,2 [7,9; 9,6]	< 0,001*
ABI справа, ед.	1,11 [1,04; 1,14]	1,04 [0,99; 1,15]	0,2	1,11 [1,04; 1,14]	1,11 [1,03; 1,15]	1,04 [0,99; 1,15]	0,428
ABI слева, ед.	1,1 [0,99; 1,12]	1,09 [0,99; 1,09]	0,128	1,1 [0,99; 1,12]	1,08 [1,06; 1,13]	1,09 [0,99; 1,09]	0,346
AI, ед.	0,99 [0,95; 1,12]	1,05 [0,89; 1,25]	0,513	0,99 [0,95; 1,12]	0,78 [0,65; 0,82]	1,05 [0,89; 1,25]	0,29 < 0,001*

*- статистически значимое различие показателей
*- statistically significant differences

Полученные данные свидетельствуют о повышении жесткости артериальной стенки пациентов различных возрастных групп по сравнению с контролем. Отсутствие достоверных различий между показателями ABI и AI в исследуемых группах в сравнении с условно здоровыми, очевидно, можно объяснить высокой частотой приема бета-адреноблокаторов – (40, 68% [55%; 78%] / 20, 43% [30%; 57%], $p=0,011$), обладающих вазопротективным воздействием.

Относительная длина теломер по группам достоверно не различалась и составила в 1-й группе 0,84 [0,2; 1,9] у.е. и 0,3 [0,09; 1,2] у.е. во 2-й группе ($p=0,058$) несмотря на достоверные возрастные раз-

личия. При этом у пациентов молодого и среднего возраста укорочение относительной длины теломер было зафиксировано у 35 человек (59% [47%; 71%]), что было сопоставимо с данными в группе пожилых, где укороченные теломеры были выявлены у 29 человек (62% [47%; 74%], $p=0,844$).

Заключение

Больные стабильной стенокардией напряжения молодого и среднего возраста имели большую частоту ожирения, курения, более ранний возраст дебюта АГ, а также большую частоту повышенных значений ЛПНП (19 (33%) / 7 (15%), $p=0,042$) и ТГ (26 (44%) / 10



(21%), $p=0,022$) при сопоставимости частоты и степени АГ в сравнении с больными пожилого возраста. У больных 1-й группы чаще регистрировалось одно-сосудистое и реже многососудистое поражение коронарного русла при отсутствии различий в частоте перенесенного ИМ. Основные морфофункциональные показатели миокарда различались по размерам ЗСЛЖ и МЖП при сопоставимых показателях ИММЛЖ в обеих группах. Проявления мультифокального атеросклероза, критериями которого наряду с ангиографическими проявлениями коронарного атеросклероза было поражение БЦА, наблюдались у 50 больных (91%) в 1-й группе и у 42 (93%) – во 2-й группе, а толщина комплекса интима-медиа составила 1,2 см в обеих группах, то есть оказались одинаково выраженными независимо от возрастных различий. Показатель жесткости сосудистой стенки – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс был повышен в

обеих группах. Концентрация деструктивной ММП-9 как косвенного маркера жесткости сосудистой стенки была достоверно выше во 2-й группе по сравнению с 1-й и контрольной группами. Полученные результаты соотносятся с данными литературы о повышении активности деструктивных ММП как косвенных маркеров жесткости сосудистой стенки при коронарном атеросклерозе [18]. Относительная длина теломер у больных обеих групп достоверно не отличалась. Частое наличие мультифокального атеросклероза наряду с повышением жесткости сосудистой стенки и укорочением длины теломер у больных стабильной стенокардией уже в молодом и среднем возрасте может рассматриваться в качестве маркера синдрома раннего сосудистого старения и позволяет предположить дальнейшее более тяжелое течение ИБС и атеросклероза в данной группе пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Paoletti R., Bolego C., Poli A., Cignarella A. Metabolic syndrome, inflammation and atherosclerosis. *Vasc Health Risk Manag.* 2006; 2: 145-152.
2. Gluckman P.D., Hanson M.A., Cooper C., Thornburg K.L. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med.* 2008; 359: 61-73.
3. Nilsson P.M., Boutouyrie P., Cunha P., Kotsis V., Narkiewicz K., Parati G. et al. Early vascular ageing in translation: from laboratory investigations to clinical applications in cardiovascular prevention. *J Hypertens.* 2013; 8: 1517-1526.
4. Yasmin, Mc Eniery C.M., Wallace S., Dakham Z., Pulsalkar P., Maki-Petaja K., et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and serum elastase activity are associated with systolic hypertension and arterial stiffness. *Authorinformation Erratum Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25: 372–378.
5. Ye S. Influence of matrix metalloproteinase genotype on cardiovascular disease susceptibility and outcome. *Cardiovasc Res.* 2006; 69 (3): 636–645.
6. Di Rienzo M., Grassi G., Pedotti A., Mancia G. Continuous vs intermittent blood pressure measurements in estimating 24-h average blood pressure. *Hypertension.* 1983; 5: 264–269.
7. Parati G., Faini A., Valentini M. Blood pressure variability: its measurement and significance in hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.* 2006; 8: 199–204.
8. Parati G., Vrijens B., Vincze G. Analysis and interpretation of 24-h blood pressure profiles: appropriate mathematical models may yield deeper understanding. *Am J Hypertens.* 2008; 21: 123–125.
9. Codd V., Nelson C.P., Albrecht E., Mangino M., Deelen J., Buxton J.L. et al. Identification of seven loci affecting mean telomere length and their association with disease. *Nat. Genet.* 2013; 45: 422–427.
10. Haycock P.C., Eydon E.E., Butterworth A.S., Thompson A., Willei P. Leucocyte telomere length and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2014; 349: g4227. <https://doi.org/10.1136/bmj.g4227>
11. Драпкин О. М., Шепель Р. Н. Длина теломер и атеросклероз. *Российский кардиологический журнал.* 2016; 9 (137): 84-89. [Drapkina O.M., Shepel R.N. Telomer length and atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology.* 2016;(9):84-89. (In Russ)].
12. Стражеско И. Д., Акашева Д. У., Дудинская Е. Н., Ткачева О. Н. Старение сосудов: основные признаки и механизмы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2012; 11(4): 93-100. [Strazhesko I.D., Akasheva D.U., Dudinskaya E.N., Tkacheva O.N. Vascular ageing: main symptoms and mechanisms. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2012;11(4):93–100. (In Russ)].
13. Нилсон П.М., Яхонтов Д.А., Останина Ю.О. Раннее сосудистое старение. Современное состояние проблемы. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2016; 5: 6-13. [Nilsson Peter M., Yakhontov D.A., Ostanina Y.O. Early vascular aging. Nowadays status of the problem. *The Siberian Scientific medical journal.* 2016. 5: 6-13. (In Russ)].
14. Cawthon, R.M. Telomere length measurement by a novel monochrome multiplex quantitative PCR method. *Nucleic Acids Res.* 2009; 37: e 21.
15. Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2016; 15(2): 4-19. [Vasyuk Y.A., Ivanova S.V., Shkolnik E.L. et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2016;15(2):4-19. (In Russ)].
16. Аракелян В. С., Барбараш О. Л., Болотова Е. В. и др. Национальные рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией (Российский согласительный документ). Часть 1. Периферические артерии. М.: Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН; 2010. 176 с. [Arakeljan V. S., Barbarash O. L., Bolotova E. V. i dr. Nacional'nye rekomendacii po vedeniju pacientov s sosedistoj arterial'noj patologiej (Rossijskij coglasitel'nyj dokument). Chast' 1. Perifericheskie arterii. Moscow: Izd-vo NCSSH im. A. N. Bakuleva RAMN; 2010. (In Russ)].
17. Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий. Рабочая группа по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий Европейского общества кардиологов. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2012; 4 (Приложение): 73 с. [Rekomendacii evropejskogo obshhestva kardiologov po diagnostike i lecheniju zabolevanij perifericheskikh arterij. Rabochaja gruppa po diagnostike i lecheniju zabolevanij perifericheskikh arterij Evropejskogo obshhestva kardiologov. Racional'naja farmakoterapija v kardiologii. 2012; 4 (Prilozhenie): 73. (In Russ)].
18. Рагино Ю.И. Уровни липидных и нелипидных биомаркеров в крови у мужчин с коронарным атеросклерозом в Новосибирске. *Российский кардиологический журнал.* 2009; 2: 31-35. [Ragino YU.I. Urovni lipidnyh i nelipidnyh biomarkerov v krovi u muzhchin s koronarnym aterosklerozom v Novosibirsk. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal.* 2009; 2: 31-35.

**Вклад авторов:**

Определение темы исследования, составление дизайна исследования, общее научное руководство работой: **Д.А. Яхонтов.**

Отбор и обследования пациентов, статистическая обработка результатов **Ю.О. Останина.**

Генетическое исследование: **М.Ю. Пахарукова, В.А. Мордвинов.**

ПОСТУПИЛА В РЕДАКЦИЮ: 08.03.2017

ПРИНЯТА К ПЕЧАТИ: 26.09.2017

Для корреспонденции:

Останина Юлия Олеговна
Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52
Тел. +7 (913) 920-61-96, e-mail: julia679@yandex.ru

For correspondence:

Ostanina Yuliya
Address: 52, pr.Krasnyy,Novosibirsk, 630091, Russian Federation
Tel. (913) 920-61-96, e-mail: julia679@yandex.ru

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования:

Работа частично поддержана Государственным бюджетным проектом Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской Академии наук (№№ 0324-2016-0002) (ВАМ, МЮП).