

© ЯХОНТОВ Д. А., ОСТАНИНА Ю. О., ПАХАРУКОВА М. Ю., МОРДВИНОВ В. А.

УДК: 616.12-005.1:616.13-004.6]-053

DOI: 10.20333/2500136-2018-2-70-77

МУЛЬТИФОКАЛЬНЫЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП. КЛИНИКО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ

Д. А. Яхонтов¹, Ю. О. Останина¹, М. Ю. Пахарукова², В. А. Мордвинов²

¹ Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск 630091, Российская Федерация

² Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск 630090, Российская Федерация

Цель исследования. 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.

Материал и методы. В исследовании участвовали мужчины, больные стабильной стенокардией напряжения (СН) различных функциональных классов (ФК). Первую группу составили пациенты молодого и среднего возраста, вторую - пожилые. Оценивались анамнестические данные, результаты коронарографии, метаболические параметры, данные УЗИ сердца и БЦА, прямые и косвенные маркеры жесткости сосудистой стенки, относительная длина теломер.

Результаты. У пациентов молодого и среднего возраста достоверно чаще были повышены показатели липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ), а так же выше частота ожирения и курения. По данным коронарографии однососудистое 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 достоверно выше во второй группе по сравнению с первой, 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 так же вероятность более тяжелого течения ИБС и атеросклероза у этой группы пациентов.

Ключевые слова: сосудистое старение, ишемическая болезнь сердца, артериальная жесткость, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, теломеры, матричная металлопротеиназа-9.

Для цитирования: Яхонтов ДА, Останина ЮО, Пахарукова МЮ, Мордвинов ВА. Мультифокальный атеросклероз у больных ишемической болезнью сердца различных возрастных групп. Клинико-гемодинамические параллели. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(2): 70-77. DOI: 10.20333/2500136-2018-2-70-77

MULTIFOCAL ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE OF DIFFERENT AGE GROUPS. CLINICAL-HEMODYNAMIC PARALLELS

D. A. Yahontov¹, J. O. Ostanina¹, M. Y. Pakharukova², V. A. Mordvinov²

¹ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk 630091, Russia

² Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk 630090, Russia

The aim of the research. To compare the nature of lesions of coronary and brachiocephalic arteries (BCA), the content of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), the relative length of telomeres and the rigidity of the vascular wall in patients with stable coronary heart disease (CHD) of different age groups.

Material and methods. In the study, men with stable angina pectoris of the various functional classes (FC) participated. The first group consisted of patients of young and middle age, the second-old. The anamnestic data, the results of coronary angiography, metabolic parameters, the data of the ultrasound of the heart and the BSA, direct and indirect vascular wall stiffness markers, and the relative length of the telomeres were evaluated.

Results. In young and middle-aged patients, the rates of low-density lipoprotein (LDL) and triglycerides (TG) were significantly more often increased, as was the incidence of obesity and smoking. According to coronary angiography, single-vessel lesions were more common in young patients, and multivessel lesions in elderly patients; the ultrasound exam of the heart and the frequency of atherosclerotic lesion of the BCA were not different in groups. The content of MMP-9 as an indirect marker of vascular wall stiffness was significantly higher in the second group than in the first group, as well as the value of the arterial wall stiffness marker - Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI). The relative length of telomeres was comparable in both groups.

Conclusion. The results suggest enough high frequency of early vascular aging syndrome in young and middle-aged patients, as well as the likelihood of a more severe course of IHD and atherosclerosis in this group of patients.

Key words: vascular aging, ischemic heart disease, arterial stiffness, cardio-ankle vascular index, telomeres, matrix metalloproteinase-9.

Citation: Yahontov DA, Ostanina JO, Pakharukova MY, Mordvinov VA. Multifocal atherosclerosis in patients with ischemic heart disease of different age groups. *Clinical-hemodynamic parallels*. *Siberian Medical Review*. 2018;(2): 70-77. DOI: 10.20333/2500136-2018-2-70-77

Введение

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 непрямыми методами, которые коррелируют друг с другом, хотя «золотым стандартом» является метод оценки скорости распространения пульсовой волны. К непрямым (лабораторным) методам определения артериальной жесткости относится оценка уровня матричной металлопротеиназы-9 (ММР-9). Одним из механизмов повышения жесткости артерий на фоне увеличения концентрации ММР-9 является способность последней вызывать деградацию эластина – основного компонента, отвечающего за эластичность сосудистой стенки [4, 5]. В настоящее время имеются доказательства взаимосвязи жесткости аорты с уровнем ММР-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]. Связь с более распространенными факторами сердечно-сосудистого риска в настоящее время менее понятна, поскольку некоторые более ранние сообщения [10, 11] по ряду связей с артериальным давлением, липидами, курением и избыточным весом не были значимо воспроизведены в недавнем популяционном исследовании ASKLEPIOS [12]. Напротив, в том же исследовании была показана связь между «букетом» вредных привычек и более короткой длиной теломер, что говорит о том, что именно комбинация факторов риска, а не отдельные факторы может приводить к укорочению теломер [13]. В любом случае, имеются убедительные данные, что длина теломер, предсказывает

как ИБС [12, 14], так и смертность от всех причин [13]. 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 [15]. Ряд нефармакологических подходов, способствующих снижению артериальной жесткости, включающие низко-солевую диету, ограничение употребления алкоголя, употребление чеснока, α -линолевой кислоты, рыбьего жира, зеленого чая, горького шоколада, красного вина детализированы в ряде обзоров [16]. Имеется достаточно доказательств влияния аэробных упражнений как компонента, уменьшающего кардиоваскулярную заболеваемость и смертность и на предотвращение сосудистого старения [17, 18]. Не случайно в Европейских рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике European Joint Task Force V Guidelines аэробным упражнениям присвоен уровень I и класс A доказанности [19]. Таким образом, активное изучение проблемы сосудистого старения на сегодняшний день является весьма актуальным направлением в исследовании патофизиологии ССЗ и организации профилактических мероприятий [20, 21, 22].

Цель исследования: оценка клинико-anamnestических показателей, характера поражения коронарных и брахицефальных артерий (БЦА), показателей жесткости сосудистой стенки и относительной длины теломер у больных стабильной ИБС различных возрастных групп.

Материал и методы

В исследовании участвовало 106 больных (мужчины) со стабильной стенокардией напряжения (ССН) 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 диагноз ИБС был подтвержден 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 (ВЧСРП) 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 удлинненными, если – более 1 у.е. [23]. 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 данным по российской популяции [24]. 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 [24, 25].

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 медиана [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 распределения показателей у большинства (98%) исследуемых, для статистической проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений в сравниваемых группах использовался непарный U-критерий Манна-Уитни. Дополнительно при анализе различий по количественным признакам рассчитывали величину сдвигов распределений (медиану всех попарных разностей между сравниваемыми значениями) с построением 95% доверительных интервалов. Результаты интерпретировали следующим образом: если 95% доверительный интервал для сдвига включает ноль, то статистически значимые различия между группами по анализируемому признаку отсутствуют; если 95%-ный доверительный интервал не включает ноль, то следует считать, что различие между группами существует при уровне статистической значимости $< 0,05$. 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 значимо 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 (ТГ) (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 значимо ниже у лиц молодого и среднего возраста - 44 [36 - 50], чем у пожилых - 55 [47 - 58] лет, $p < 0,001$. Не было выявлено различий в частоте разных ФК стенокардии (табл. 1 и 2).

По данным коронарографии, в 1-й группе значимо 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

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика больных

Параметры	1-я группа (n=53) Me [Q ₁ ; Q ₃]	2-я группа (n=42) Me [Q ₁ ; Q ₃]	Разница [95% ДИ]	U-критерий Манна-Уитни, p-уровень
Возраст, лет	52 [46,5;55,0]	64 [62;7]	14 [12-16]	< 0,001*
Длительность ИБС, месяцев	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;4,44]	29,71 [28,21; 33,43]	1,88 [0,15- 3,38]	0,033*

Примечание: * – статистически значимое различие показателей.

артерии (ЛКА) (6 (10 %) / 13 (28%), $p=0,024$). Частота проведенных операций аорто-коронарного шунтирования (АКШ) по группам не отличалась (1 (2 %) и 5 (11 %)). По частоте поражения отдельных коронарных ветвей, в 1-й группе наблюдалось более частое поражение передней нисходящей артерии (ПНА) (46 (78 %) / 44 (94 %), $p=0,03$) и огибающей артерии (ОА) (29 (49 %) / 13 (28 %), $p=0,029$), а во 2-й группе - правой коронарной артерии (ПКА) (32 (54 %) / 40 (85 %), $p < 0,001$). По частоте встречаемости гемодинамически значимых и незначимых поражений коронарных

Таблица 2

Клинико-anamnestическая характеристика больных

Параметры	1-я группа n = 59 n (%) [95% ДИ]	2-группа n = 47 n (%) [95% ДИ]	ОР [95% ДИ]	Точный двусторонний критерий Фишера, p-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*

Примечание: * – статистически значимое различие показателей.

сосудов, аневризмы левого желудочка и наличие рестенозов стенозов группы не различались (табл. 3). Так же группы были сопоставимы по времени развития рестенозов (1 [1- 3] / 1 [1- 1], $p=0,440$).

По данным УЗИ сердца, значимые 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. 4).

Таблица 3

Данные коронарной ангиографии

Параметры	1-я группа n = 59 n (%) [95% ДИ]	2-я группа n = 47 n (%) [95% ДИ]	ОР [95% ДИ]	Точный двусторонний критерий Фишера, p-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*
ПНА	46 (78) [66-87]	44 (94) [83- 98]	0,833 [0,71- 0,97]	0,03*
Огибающая артерия	29 (49) [37-62]	13 (28) [17- 42]	1,777 [1,05- 3,02]	0,029*
ПКА	32 (54) [42- 66]	40 (85) [72-93]	0,637 [0,49- 0,83]	< 0,001*
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 стенозов	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

Примечание: * – статистически значимое различие показателей.

Таблица 4

Показатели ультразвукового исследования сердца

Параметры	1-я группа (n=53) Me [Q ₁ ;Q ₃]	2-я группа (n=42) Me [Q ₁ ;Q ₃]	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
УО, мл	74,5 [68,25;83]	72 [65,5;81,5]	2 [-6-10]	0,722
ФВ, %	63 [53;66,5]	62 [56,5;65]	1 [-2-3]	0,591
ФУ, %	33 [27,75;35,5]	33 [30,5;35]	0 [-3-2]	0,812

Примечание:* – статистически значимое различие показателей.

Современные взгляды на проблему формирования атеросклероза связаны с наличием множественного поражения на разных этапах заболевания, в связи с чем была сопоставлена частота и выраженность мультифокального атеросклеротического поражения в различных возрастных группах. Критериями мультифокального атеросклероза (МФА) наряду с атеросклеротическими изменениями сосудов при коронарной ангиографии служило поражение БЦА. По результатам ультразвуковой доплерографии группы были сопоставимы по толщине КИМ (1,2 [1,1-1,3] / 1,2 [1,1-1,4], см), а также тяжести атеросклеротического поражения БЦА и частоте проявления МФА (табл. 5).

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 значимо выше во 2-й группе (631 [412,5-837,5], нг/мл р=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, р=0,001. При этом значения САVI в обеих группах значимо превышали таковые в группе условно здоровых (5,7 [5,6- 6,7] ед. справа и слева, р<0,001) и соответствовали возрастным показателям жесткости сосудистой стенки [15]. Показатели плече-лодыжечного индекса - АВI справа (1,11 [1,04-1,14] / 1,04 [0,99-1,15] ед.) и слева (1,1 [0,99-1,12] / 1,09 [0,99-1,09] ед.) по группам не различались и соответствовали норме [16, 17]. Значения индекса аугментации - АI 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.). Полученные данные свидетельствуют о повышении жесткости артериальной стенки пациентов различных возрастных групп по сравнению с контролем. Отсутствие значимых различий между показателями АВI и АI в исследуемых группах в сравнении с условно здоровыми, очевидно, можно объяснить высокой частотой приема бета – адреноблокаторов (БАБ) – (40, 68% [55%-78%] / 20, 43%[30%-57%], р=0,011), обладающих вазопротективным воздействием.

Относительная длина теломер по группам значимо не различалась и составила в 1-ой группе 0,84 [0,2-1,9] у.е. и 0,3 [0,09-1,2] у.е. во второй группе (р=0,058) несмотря на значимые возрастные различия. 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 %], р=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 % [22 %-46 %] / 7, 15 % [7 %-28 %], р=0,042)) и ТГ (26, 44 % [32 %-57 %] / 10, 21 % [12 %-35 %], р=0,022) при сопоставимости частоты и степени АГ в сравнении с больными пожилого возраста. У больных 1-й группы чаще регистрировалось однососудистое поражение и преимущественное поражение ПНА и ОА, тогда как во второй

Таблица 5

Показатели поражения БЦА и частоты МФА

Показатели	1-я группа n = 59 n (%) [95% ДИ]	2- группа n = 47 n (%) [95% ДИ]	ОР [95% ДИ]	Точный двусторонний критерий Фишера, р-уровень
Кол-во пациентов с признаками атеросклероза БЦА	50 (91) [80-96]	42 (93) [82-98]	0,97 [0,87-1,09]	0,727
Стеноз БЦА ≤ 30 %	38 (69) [56-80]	24 (53) [39-67]	1,295 [0,94-1,79]	0,147
Стеноз 30%> БЦА≤50%	10 (18) [10-30]	15 (33) [21-48]	0,545 [0,27-1,09]	0,105
Стеноз БЦА>50%	5 (9) [4-20]	4 (9) [4-21]	1,042 [0,3- 3,65]	> 0,999
Частота МФА	48 (86) [74-93]	40 (89) [77-95]	0,96 [0,83- 1,12]	0,769

группе чаще регистрировалось многососудистое поражение коронарного русла с локализацией в стволе ЛКА и ПКА, при отсутствии различий в частоте перенесенного ИМ и частоте АКШ. Основные морфофункциональные показатели миокарда различались по размерам ЗСЛЖ и МЖП, при сопоставимых показателях ИММЛЖ в обеих группах. Проявления МФА, критериями которого наряду с ангиографическими проявлениями коронарного атеросклероза было поражение БЦА по группам не различалось независимо от возрастных различий. Показатели жесткости сосудистой стенки – сердечно-лodgeжечный сосудистый индекс был повышены в обеих группах. Концентрация деструктивной ММП-9, как косвенного маркера жесткости сосудистой стенки, была значимо 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 [4, 5, 27]. Уровень ВЧСРП по группам был сопоставим и не был повышен, что вероятно связано с приемом ингибиторов АПФ/ БРА (42, 71 % [59 %-81 %]/34, 72 % [58 %-83 %], $p > 0,999$), БАБ (40, 68 % [55 %-78 %]/20, 43 % [30 %-57 %], $p=0,011^*$) и статинов (31, 53 % [40%-65 %]/22, 47 % [33 %-61 %], $p=0,696$), обладающих противовоспалительными эффектами. Относительная длина теломер и частота их укорочения у больных обеих групп значимо не отличалась. Частое наличие МФА 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 группы пациентов.

Литература/ References

1. Paoletti R, Bolego C, Poli A, Cignarella A. Metabolic syndrome, inflammation and atherosclerosis. *Vascular Health and Risk Management*. 2006;(2):145-152.
2. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease 2008. *The New England Journal of Medicine*. 2008;(359):61-73.
3. Nilsson PM, Boutouyrie P, Cunha P, Kotsis V, Narkiewicz K, Parati G, Rietzschel E, Scuteri A, Laurent S. Early vascular ageing in translation: from laboratory investigations to clinical applications in cardiovascular prevention. *Journal of Hypertension*. 2013;(8):1517-26.
4. Yasmin, Mc Eniery CM, Wallace S. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and serum elastase activity are associated with systolic hypertension and arterial stiffness. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2005;(25):372-378.

5. Ye S. Influence of matrix metalloproteinase genotype on cardiovascular disease susceptibility and outcome. *Cardiovascular Research*. 2006;69(3):636-45.

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. *Current Hypertension Reports*. 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.. *American Journal of Hypertension*. 2008;(21):123-25.

9. Codd V, Nelson CP, Albrecht E, Mangino M, Deelen J, Buxton JL, Hottenga JJ, Fischer K, Esko T, Surakka I, Broer L, Nyholt DR, Mateo Leach I, Salo P, Hägg S, Matthews MK, Palmen J, Norata GD, O'Reilly PF, Saleheen D, Amin N, Balmforth AJ, Beekman M, de Boer RA, Böhringer S, Braund PS, Burton PR, de Craen AJ, Denniff M, Dong Y, Douroudis K, Dubinina E, Eriksson JG, Garlaschelli K, Guo D, Hartikainen AL, Henders AK, Houwing-Duistermaat JJ, Kananen L, Karssen LC, Kettunen J, Klopp N, Lagou V, van Leeuwen EM, Madden PA, Mägi R, Magnusson PK, Männistö S, McCarthy MI, Medland SE, Mihailov E, Montgomery GW, Oostra BA, Palotie A, Peters A, Pollard H, Pouta A, Prokopenko I, Ripatti S, Salomaa V, Suchiman HE, Valdes AM, Verweij N, Viñuela A, Wang X, Wichmann HE, Widen E, Willemsen G, Wright MJ, Xia K, Xiao X, van Veldhuisen DJ, Catapano AL, Tobin MD, Hall AS, Blakemore AI, van Gilst WH, Zhu H; CARDIoGRAM consortium, Erdmann J, Reilly MP, Kathiresan S, Schunkert H, Talmud PJ, Pedersen NL, Perola M, Ouwehand W, Kaprio J, Martin NG, van Duijn CM, Hovatta I, Gieger C, Metspalu A, Boomsma DI, Jarvelin MR, Slagboom PE, Thompson JR, Spector TD, van der Harst P, Samani NJ. Identification of seven loci affecting mean telomere length and their association with disease. *Nature Genetics*. 2013;(45):422-27.

10. Lacolley P, Bezie Y, Girerd X, Challande P, Benetos A, Boutouyrie P, Ghodsi N, Lucet B, Azoui R, Laurent S. Aortic distensibility and structural changes in sino-aortic denervated rats. *Hypertension*. 1995;(26):337-40.

11. Lacolley P, Glaser E, Challande P, Boutouyrie P, Mignot JP, Duriez M, Levy B, Safar M, Laurent S. Structural changes and in situ aortic pressure-diameter relationship in longterm chemical-sympathectomized rats. *American Journal of Physiology*. 1995;(269):407-16.

12. Rothwell PM. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension. *Lancet*. 2010;(375):938-48.

13. Mancia G, Parati G, Hennig M, Flatau B, Omboni S, Glavina F, Costa B, Scherz R, Bond G, Zanchetti A; ELSA Investigators. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data

from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *Journal of Hypertension*. 2001;(19):1981–1989.

14. Mancía G, Facchetti R, Parati G, Zanchetti A. Visit-to-visit blood pressure variability in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis: methodological aspects and effects of antihypertensive treatment. *Journal of Hypertension*. 2012;(30):1241-51.

15. Haycock PC, Heydon EE, Kaptoge S, Butterworth AS, Thompson A, Willeit P. Leucocyte telomere length and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014;(349):g4227.

16. Ong KT, Delorme S, Pannier B, Safar ME, Benetos A, Laurent S, Boutouyrie P. Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short-term and long-term antihypertensive treatment: a meta-analysis of individual data in 294 patients. *Journal of Hypertension*. 2011;(29):1034-1042.

17. Kokkinos P, Myers J, Dumas M, Faselis C, Manolis A, Pittaras A, Kokkinos JP, Singh S, Fletcher RD. Exercise capacity and all-cause mortality in prehypertensive men. *American Journal of Hypertension*. 2009;(22):735-41.

18. Seals D R, Walker AE, Pierce GL, Lesniewski LA. Habitual exercise and vascular ageing. *The Journal of Physiology*. 2009;(587):5541-49.

19. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germanò G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvanne M, Scholte Op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F; Comitato per Linee Guida Pratiche (CPG) dell'ESC. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the fifth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts. *European Heart Journal*. 2012(33):1635-1701.

20. Драпкина ОМ, Шепель РН. Длина теломер и атеросклероз. *Российский кардиологический журнал*. 2016;9(137):84-89. [Drapkina OM, Shepel RN. Telomere length and atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;9 (137):84-89. (In Russian)]

21. Стражеско ИД, Акашева ДУ, Дудинская ЕН, Ткачева ОН. Старение сосудов: основные признаки и механизмы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(4):93-100. [Strazhesko ID, Akasheva DU, Dudinskaya EN, Tkacheva ON. Vascular ageing: main symptoms and mechanisms. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(4):93-100. (In Russian)]

22. Нилсон ПМ, Яхонтов ДА, Останина ЮО. Раннее сосудистое старение. Современное состояние проблемы. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2016;(5):6-13. [Nilsson PM, Yakhontov DA, Ostanina YO. Early vascular aging. Nowadays status of the problem. *The Siberian Scientific Medical Journal*. 2016;(5): 6-13. (In Russian)]

23. Cawthon RM. Telomere length measurement by a novel monochrome multiplex quantitative PCR method. *Nucleic Acids Research*. 2009;(37):e 21.

24. Васюк ЮА, Иванова СВ, Школьник ЕЛ, Котовская ЮВ, Милягин ВА, Олейников ВЭ, Орлова ЯА, Сумин АН, Баранов АА, Бойцов СА, Галевич АС, Кобалава ЖД, Кожевникова ОВ, Конради АО, Лопатин ЮМ, Мареев ВЮ, Новикова ДС, Оганов РГ, Рогоза АН, Ротарь ОП, Сергацкая НВ, Скибицкий ВВ. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(2):4-19. [Vasyuk YA, Ivanova SV, Shkolnik EL, Kotovskaya YV, Milyagin VA, Oleynikov VE, Orlova YA, Sumin AN, Baranov AA, Boytsov SA, Galyavich AS, Kobalava ZD, Kozhevnikova OV, Konradi AO, Lopatin YM, Mareev VY, Novikova DS, Oganov RG, Rogoza AN, Rotar OP, Sergatskaya NV, Skibitsky VV. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):4-19. (In Russian)]

25. Аракелян ВС, Барбараш ОЛ, Болотова ЕВ, Карпенко АА, Козырев ОА, Самородская ИВ, Троицкий АВ. Национальные рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией (Российский согласительный документ). Часть 1. Периферические артерии. : Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН.. Москва : Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН.;2010.176 с. [Arakeljan VS, Barbarash OL, Bolotova EV, Karpenko AA, Kozyrev OA, Samorodskaya IV, Troitskiy AV. Nacional'nye rekomendacii po vedeniju pacientov s sosudistoj arterial'noj patologiej (Rossijskij soglasitel'nyj dokument). Chast' 1. Perifericheskie arterii. Moscow : Izd-vo NCSSH im. A. N. Bakuleva RAMN.;2010.176 p. (In Russian)]

26. 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;4:73с. [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;4:73p. (In Russian)]

27. Рагино ЮИ. Уровни липидных и нелипидных биомаркеров в крови у мужчин с коронарным атеросклерозом в Новосибирске. *Российский кардиологический журнал*. 2009(2):31-35. [Ragino YuI. Urovni lipidnyh i nelipidnyh biomarkerov v krovi u muzhchin s koronarnym aterosklerozom v Novosibirsk. *Russian Journal of Cardiology*. 2009(2):31-35. (In Russian)]

Сведения об авторах

Яхонтов Давыд Александрович, д.м.н., профессор, Новосибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52; тел.: 89130165450, e-mail: mich99@mail.ru

Останина Юлия Олеговна, аспирант, Новосибирский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52; тел.: 89139206196, e-mail: julia679@yandex.ru

Мария Юрьевна Пахарукова, к.б.н., старший научный сотрудник, Институт цитологии и генетики СО РАН, лаборатория молекулярных механизмов патологических процессов; Российская Федерация, 630090, г. Новосибирск, проспект ак. Лаврентьева, 10; тел.: +7 (383) 36349632210, e-mail: pmaria@yandex.ru

Вячеслав Алексеевич Мордвинов, д.б.н., зам. директора по научной работе, Институт цитологии и генетики СО РАН, лаборатория молекулярных механизмов патологических процессов; Российская Федерация, 630090, Новосибирск, проспект ак. Лаврентьева, 10; тел.: +7 (383) 36349632205, e-mail: mordvin@bionet.nsc.ru

Author information

Davyd A. Yakhontov, Dr.Med.Sci., Professor, Novosibirsk State Medical University; Address: 52, Krasnyi Ave., Novosibirsk, Russian Federation 630091; Phone: 89130165450, e-mail: mich99@mail.ru

Yulia O. Ostanina, Postgraduate Student, Novosibirsk State Medical University; Address: 52, Krasnyi Ave., Novosibirsk, Russian Federation 630091; Phone: + 79139206196, e-mail: Julia679@yandex.ru

Mariya Yu. Pakharukova, Cand.Med.Sci., Senior Researcher, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Address: 10. Acad. Lavrentyev Ave., Novosibirsk, Russian Federation 630090; Phone: +7 (383) 36349632210, e-mail: pmaria@yandex.ru

Vyacheslav A. Mordvinov, Dr.Biol.Sci., Deputy Director, Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Address: 10. Acad. Lavrentyev Ave., Novosibirsk, Russian Federation 630090; Phone: +7 (383) 36349632205, e-mail: mordvin@bionet.nsc.ru

Поступила 17.05.2017.

Принята к печати 13.02.2018 г.

© ЗУБРИЦКАЯ Е. М., МОЖЕЙКО Е. Ю., ПРОКОПЕНКО С. В., ГУРЕВИЧ В. А., ЩЕТНИКОВА А. С.

УДК616.89-008.46/48-08:612.825.249

DOI: 10.20333/2500136-2018-2-77-84

КОРРЕКЦИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТРЕНИРУЮЩЕГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА РЕЧЕВЫЕ ДОМЕНЫ МОЗГА

Е. М. Зубрицкая, Е. Ю. Можейко, С. В. Прокопенко, В. А. Гуревич, А. С. Щетникова

Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

Цель исследования. Оценка эффективности восстановления когнитивных функций с использованием авторских компьютерных программ, действие которых направлено на речевые домены головного мозга, у пациентов в промежуточном и резидуальном периодах средне-тяжелой ЧМТ.

Материал и методы. С целью оценки динамики когнитивного статуса и эффективности описанного метода реабилитации нами было обследовано 49 пациентов молодого и среднего возраста в промежуточном и резидуальном периодах средне-тяжелой черепно-мозговой травмы. Все пациенты были отобраны согласно критериям включения и исключения и имели когнитивные нарушения в стадии умеренных и легкой деменции. Обследуемые были рандомизированы на две группы: контрольная группа пациентов получала стандартную медикаментозную терапию, в опытной группе помимо медикаментозной терапии проводился когнитивный тренинг с использованием представленного метода коррекции. Итоги реабилитации оценивались с использованием кратких психометрических шкал.

Результаты. В основной группе, где когнитивная реабилитация проводилась с использованием компьютерных программ, воздействующих на речевые домены, отмечалось статистически значимое преимущество в восстановлении когнитивных функций по шкалам MMSE, FAB, «таблица Шульте», тест «10 слов» при непосредственном и отсроченном воспроизведении, тест «категориальные ассоциации». Это свидетельствует об улучшении активирующего воздействия на регуляторные и нейродинамические процессы головного мозга, уменьшении выраженности амнестического синдрома.

Заключение. Полученный опыт использования компьютеризированного тренинга для коррекции посттравматических когнитивных нарушений оказался успешным. Исходя из результатов проведенного исследования, методика может быть рекомендована в комплексном восстановительном лечении пациентов после ЧМТ.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, посттравматические когнитивные нарушения, когнитивная реабилитация, компьютерные реабилитационные технологии, компьютерные стимулирующие программы, речевые нарушения.

Для цитирования: Зубрицкая ЕМ, Можейко ЕЮ, Прокопенко СВ, Гуревич ВА, Щетникова АС. Коррекция когнитивных нарушений с использованием тренирующего воздействия на речевые домены мозга. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;(2): 77-84. DOI: 10.20333/2500136-2018-2-77-84

CORRECTION OF COGNITIVE DISTURBANCES BY USING THE EXPERIMENTAL IMPACT ON THE SPEECH BRAIN DOMAINS

Е. М. Zubritskaya, E. Yu. Mozheiko, S.V. Prokopenko, V. A. Gurevich, A. S. Schetnikova

Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russia

The aim of the research. Evaluation of the effectiveness of recovery the cognitive functions using authorial computer programs, the action of which is directed to the speech domains of the brain, in patients in the intermediate and residual periods of moderate to severe CCT.

Material and methods. In order to assess the dynamics of the cognitive status and the effectiveness of the described rehabilitation method, we examined 49 patients of young and middle age in the intermediate and residual periods of the middle-severe craniocerebral trauma. All patients were selected according