

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН  
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-  
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ**

**«УТВЕРЖДАЮ»**  
**Председатель научно-  
технического совета при  
Министерстве здравоохранения  
Республики Узбекистан**  
\_\_\_\_\_ **Ш. К. Атаджанов**  
«\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ **2025 г.**

**НИЗАМОВ УЛУГБЕК ИРГАШЕВИЧ  
ШЕК АЛЕКСАНДР БОРИСОВИЧ  
ЮСУПАЛИЕВА ДИЛНОРА БАХОДИРОВНА**

**СОСУДИСТАЯ ЖЁСТКОСТЬ И ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ  
СЕРДЦА**

**(Монография)**

**Ташкент 2025**

**У.И. НИЗАМОВ, А.Б. ШЕК, Д.Б. ЮСУПАЛИЕВА**

**СОСУДИСТАЯ ЖЁСТКОСТЬ И  
ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА**

ТАШКЕНТ

ГЛАВНАЯ РЕДАКЦИЯ

ИЗДАТЕЛЬСКО-ПОЛИГРАФИЧЕСКОЙ

АКЦИОНЕРНОЙ КОМПАНИИ ООО «Tipograff».

2025

**Низамов У.И.** – заместитель директора по лечебной работе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии, кандидат медицинских наук  
**Шек А.Б.** – руководитель научно-исследовательской лаборатории «Атеросклероза и хронической ИБС» Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии, доктор медицинских наук, профессор  
**Юсупалиева Д.Б.** – лаборант научно-исследовательской лаборатории «Атеросклероза и хронической ИБС» Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии

Р е ц е н з е н т ы:  
Алиева Раъно Бурхановна  
Нуриллаева Наргиза Мухтархановна

**Низамов У.И., Шек А.Б., Юсупалиева Д.Б.**

Сосудистая жёсткость и ишемическая болезнь сердца/ У.И. Низамов, А.Б. Шек, Д.Б. Юсупалиева. – Т.: Tipograff, 2025. – 129 с.

Данная монография посвящена ранней диагностике ишемической болезни сердца (ИБС) благодаря применению метода расчёта сосудистой жёсткости, а также стратификации сердечно-сосудистого риска (ССР) с помощью данного параметра. Детально описаны теоретические основы взаимосвязи жёсткости магистральных артерий и ИБС, расчёта сосудистой жёсткости, роль матриксных металлопротеиназ в изменении жёсткости, а также результаты собственных исследований, проведённых впервые в узбекской популяции с разработкой собственной многофакторной модели оценки ССР.

## ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия отмечается тенденция к высокой частоте преждевременной смертности населения, особенно в молодом трудоспособном возрасте от неинфекционных заболеваний и прежде всего от болезней системы кровообращения. В настоящее время на долю неинфекционных заболеваний приходится более 90% всех смертей, причем из них 60,5% — ССЗ<sup>1</sup>. По данным статистических исследований, «59,6% смертей в Узбекистане в 2018г. были связаны с болезнями системы кровообращения<sup>2</sup>, 32,5% приходится на ИБС»<sup>3</sup>. У 43,5% больных ИБС диагностируется стенокардия, в 2,3% случаев - ОИМ, у 54,2% - другие формы ИБС<sup>4</sup>.

Во всем мире проводится ряд исследований по ранней диагностике пациентов с высоким риском ССЗ и повышению эффективности мер по профилактике ИБС и цереброваскулярных заболеваний. У пациентов с ИБС первостепенным значением является оптимизация методов ранней диагностики нарушения эластичности сосудистой стенки, снижение заболеваемости, инвалидности и смертности. Одной из актуальных задач, стоящих перед специалистами в данной области, является изучение жёсткости магистральных сосудов для выявления групп высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), совершенствование патогенетического лечения пациентов с ИБС в зависимости от степени поражения коронарных артерий (КА).

В нашей стране проводится масштабная работа по оказанию населению специализированной качественной кардиологической помощи и внедрению высокотехнологичных методов лечения. Повышение уровня медицинских услуг на новый уровень в соответствии с Постановлением Президента

---

<sup>1</sup> Статистический ежегодник регионов Узбекистана. Ташкент. — 2022. — 26 с.

<sup>2</sup> Аналитические материалы Государственного комитета Республики Узбекистан по статистике. — 2022.

<sup>3</sup> World Population, Data Sheet. Population Reference Bureau. — 2021.

<sup>4</sup> Курбанов Р. Д., Хошимов Ш. У., Ахмедова Ш. С., Алиева Р. Б., Зияева А. В., Ходиметова Ш. А., Шек А. Б. Особенности гиполипидемического и плейотропного действия статинов у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология Узбекистана. — Ташкент. — 2018. — №1. — С. 63-68.

Республики Узбекистан № 103 от 26.01.2022 года «О мерах по профилактике и повышению качества лечения сердечно-сосудистых заболеваний» намечены важнейшие задачи. Одним из актуальных направлений реализации этих задач является разработка мер по предотвращению смертности от ССЗ, снижению инвалидности и их использование в других сферах здравоохранения.

Относительно влияния артериальной жёсткости на прогноз пациентов с ИБС имеются ограниченные данные. В экспериментальных работах показано, что снижение растяжимости аорты способствует нарушению коронарной перфузии, особенно на фоне коронарного атеросклероза (Kass D., 1996). Скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) явилась независимым предиктором развития ССО в госпитальный и ранний постгоспитальный периоды у пациентов с ОКС (Tomiyama H., 2005) и со стабильным течением ИБС (Орлова Я. А., 2009). Накопленные знания дают основание полагать, что терапевтическая стратегия, имеющая целью уменьшить артериальную жёсткость, может привести к более значительному улучшению прогноза пациентов, чем коррекция отдельных ФР.

На основании полученных результатов продемонстрировано, что использование СРПВ, определённой методом контурного анализа пульсовой волны (ПВ) с помощью аппланационной тонометрии, позволяет точно оценить состояние артериальных стенок при клинических и научных исследованиях у пациентов с высоким риском развития коронарного атеросклероза, а также способствует выявлению пациентов с высоким риском развития ИБС у лиц с различными вариациями существующих ФР ССЗ. Практическая значимость полученных результатов заключается в оценке артериальной сосудистой жёсткости (СРПВ) у больных ИБС, что позволяет прогнозировать атеросклеротическое поражение в КА и предопределять формирование групп пациентов высокого риска по возможным прогнозируемым осложнениям ССЗ с дальнейшей их вторичной профилактикой и контроля эффективности медикаментозной терапии.

Авторы надеются, что данная книга окажется полезной для кардиологов, а также станет подспорьем для дальнейших поисков и исследований, направленных на решение сложных, актуальных проблем кардиологии.

Авторы данной монографии будут также признательны читателям за предложения и замечания, которые будут способствовать более полному решению задач, представленных в книге.

## **I. ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА И ЖЁСТКОСТЬ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ**

## **§ 1.1. Ишемическая болезнь сердца: эпидемиологическая, патогенетическая особенность и связь с изменениями жёсткости магистральных артерий**

На протяжении последних прошедших десятилетий одной из главнейших проблем практического здравоохранения остаётся ССЗ, обусловленные с атеросклерозом, и являются ведущей причиной смертности и потери трудоспособности в связи с непрерывным нарастанием заболеваемости, высокими показателями инвалидизации и смертности лиц зрелого и пожилого возрастов, в том числе и в Узбекистане [39, 251]. Мировая цивилизация вплотную столкнулась с болезнями системы кровообращения, начиная с XX века.

Считают, что основой большей части ССЗ является атеросклероз, протекающий бессимптомно в течение многих лет и, как правило, к моменту появления клинических симптомов уже достаточно выражен [175]. Несмотря на непрерывное совершенствование методов диагностики и лечения, сохраняется высокий уровень смертности от ССЗ, вследствие чего важное значение приобретают мероприятия преждевременной диагностики ИБС, атеросклероза и артериосклероза [68, 180].

Согласно данным ВОЗ, Узбекистан относится к странам с высоким риском развития кардиоваскулярных заболеваний. По статистическим данным, во всём мире от ССЗ ежегодно умирает 17 млн. человек, в нашей стране ежегодная убыль населения составляет 100 – 150 тыс. человек [251]. На протяжении последних 10 - 20 лет смертность от ССЗ, где основной причиной смертности является ИБС и её осложнения, выросла на 48,1% [22]. Анализ показал, что смертность от ИБС оказалась значимым параметром, определяющим экономический ущерб от ССЗ [57, 240]. Высокая распространённость ССЗ практически не влияет на прирост населения, поскольку она поражает преимущественно лиц старших возрастных групп – пожилые люди составляют большую часть пациентов с ИБС. Почти в  $\frac{3}{4}$

случаев смерти происходят у лиц старше 65 лет и почти 80% из них от инфаркта миокарда.

В Узбекистане доля ССЗ в общей смертности была значительно ниже: в 1939 г. - 11%, в 1959 г. - 36%, в 1972 г. - 48%, в 1982 г. - 52% [51, 70, 72]. В настоящее время на долю неинфекционных заболеваний приходится более 90% всех смертей, причем из них 60,5% - ССЗ [70]. По данным статистических исследований, 59,6% смертей в Узбекистане в 2018г. были связаны с болезнями системы кровообращения [5], 32,5% приходится на ИБС [251, 252]. У 43,5% больных ИБС диагностируется стенокардия, в 2,3% случаев - ОИМ, у 54,2% - другие формы ИБС [39]. По результатам эпидемиологических исследований смертность от ИБС в Узбекистане, как у мужчин, так и у женщин, в 3-4 раза превышает среднеевропейские показатели. [25, 229]. Большинство ССЗ диагностируется в пожилом возрасте, однако в последнее время наблюдается омоложение больных с атеросклеротическим поражением сердечно-сосудистой системы, тогда как в ряде экономически развитых стран доля таких людей в структуре смертности уменьшается или имеет тенденцию к снижению [13]. По данным Государственного комитета Республики Узбекистан, по статистике при анализе и сравнении возрастных коэффициентов смертности населения Республики Узбекистан от болезней системы кровообращения, в период между 1991 и 2003 гг., был отмечен рост смертности в возрастном диапазоне от 24 до 44 лет в 2-3 раза именно из-за проблемы «молодых инфарктов» [20].

Сегодня очевидно, что распространённость кардиоваскулярных заболеваний в основном зависит от особенностей образа жизни и связанных с ним ФР. В 2002 г. ВОЗ отметила главные ФР, приводящие к развитию ССЗ [118]. В настоящее время общепризнано, что эпидемия кардиоваскулярных заболеваний во многом связана с малоподвижным образом жизни и такими ФР, как ожирение, ГХС, курение, гипертензия и СД [39]. По данным ВОЗ, вклад в преждевременную смертность населения СНГ от всех причин трёх основных ФР (ГХС, курения и гипертонии) составляет 75%, а у 58% снижается

качество жизни [56, 57]. Согласно проведенным оценкам, значение образа жизни в здоровье достигает 50 - 55% [118]. Доказано, что низкий уровень жизни сопровождается более высокой общей и сердечно-сосудистой смертностью, а социально-экономический статус является важным предиктором многих хронических неинфекционных заболеваний, в т.ч. и кардиоваскулярных [4, 57]. Считается, что риск развития атеросклероза существенно увеличивается при наличии ФР [4]. Такие ФР, как АГ и курение, широко распространены среди населения (курение среди мужчин 60%, среди женщин – 20-25; гипертония - у 40% взрослого населения), их вклад в смертность от ССЗ остаётся значительной [6, 72], что требует активного воздействия на них для их дальнейшей коррекции: умеренное (на 10%) уменьшение распространённости ГХС, курения и АГ в течение длительного времени способствует снижению преждевременной смерти от кардиоваскулярных заболеваний на 45-75% [57, 125]. Своевременная агрессивная коррекция ФР в сочетании с изменением образа жизни представляется обоснованным воздействием на патофизиологические процессы преждевременного старения сосудов и прогрессирование атеросклероза. Такой подход получил название «ADAM» (aggressive decrease of atherosclerosis modifiers) [37, 82, 184, 188], поэтому что коррекция ФР приводит к снижению заболеваемости и смертности не только от сердечно-сосудистых, но и от других ассоциированных заболеваний [11, 210].

Как указано в статистических исследованиях, показатель заболеваемости ИБС увеличивается с возрастом [240], однако, истоки её следует искать в более раннем возрасте. Также важно понимать, что начальные признаки атеросклеротические поражения артерий уже появляются в молодом возрасте. Согласно результатам PDAY (Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth) [117], традиционные факторы риска, такие как курение, АГ, ГХС, ожирение и СД коррелируют с патологоанатомически найденными атеросклеротическими бляшками в КА и брюшной аорте у молодых людей в возрасте 15-34 лет., которые были подтверждены в международном

исследовании на аутопсии 1277 лиц в возрасте от 5 - 34 лет, погибших от травм. Уже в возрасте 5 - 14 лет жировые отложения в аорте были обнаружены в 87%, в КА - в 30% случаев [36].

Социальную значимость проблемы отягощает тенденция к нарастанию смертности в Республике Узбекистан от ССЗ у лиц молодого возраста. В Узбекистане смертность от ССЗ является одной из самых высоких в мире, её уровень составляет 167 случаев на 100 тыс. населения, причем 40% всех случаев смерти приходится на людей трудоспособного возраста от 25 до 64 лет [20, 251, 252]. Однако оценка распространённости ИБС среди молодых является сложной задачей из-за преобладания бессимптомных форм заболевания. Во Фрамингемском исследовании частота ОИМ при 10-летнем наблюдении составила 12,9 на 1 тыс. мужчин в возрасте 30-34 лет и 5,2 на 1 тыс. женщин в возрасте 35-44 лет [111]. В других исследованиях доля пациентов менее 40-45 лет с ОИМ составляла 10% [161]. Анализ динамики возрастных показателей смертности населения от ССЗ свидетельствует о значительном омоложении смертности. При этом за период с 1990-2000 гг. смертность возросла в группах 20-24 лет в 2,3 раза, 25-29 лет - в 2,2 раза, 30-34 лет - на 85%, 35-39 лет - на 63,1%, 40-44 лет - на 55%. Особенно резко данный процесс выражен среди мужского населения.

Согласно существующим эпидемиологическим исследованиям, распространённость ИБС среди лиц старше 35 лет охватывает около 10 млн. человек, что составляет 9-12%, тогда как риск развития кардиоваскулярного заболевания в возрасте до 40 лет у мужчин значительно выше (49%) по сравнению с женщинами (32%) [3]. Считается, что у мужчин в возрасте от 40 до 54 лет ИБС встречается от 2 до 10%, а в возрасте от 65-74 лет у 11 - 20%. Частота встречаемости ИБС у женщин значительно меньше и она варьирует от 0,5 до 1% и от 10 до 14% в тех же возрастных группах [2, 149]. Эти отличия прослеживаются до 65 лет, однако, к 70-75 годам распространённость ИБС среди мужчин и женщин практически одинаковая (25-30%) [130].

По данным Фремингемского исследования, стенокардия является первым проявлением ИБС в 40,7% случаев среди мужчин, а среди женщин - 56,5% случаев [102]. Примерно  $\frac{1}{3}$  пациентов с ИБС - больные стенокардией. Смертность среди больных стенокардией составляет 2% в год, у которых в 2-3% ежегодно диагностируется нефатальный ОИМ. Данные Государственного комитета Республики Узбекистан по статистике свидетельствуют, что мужчины с диагнозом ИБС живут на 15,7 лет меньше, чем их сверстники, не страдающие этим заболеванием [25, 88]. В связи с этим, ранняя диагностика атеросклеротических изменений сосудистой стенки у лиц трудоспособного возраста является актуальной для более эффективной первичной и вторичной профилактики ССЗ, связанных с атеросклерозом, в частности ИБС [29].

*Биомеханические особенности стенки артерий в норме и при патологии.* Структурно-функциональные свойства магистральных артерий являются не только важной составляющей гемодинамики, но и как составная часть патологического процесса, первичным пусковым механизмом развития таких заболеваний как ИБС и АГ [73]. Наиболее важным представляется изучение кардиоваскулярного ФР - преждевременного сосудистого старения. Артериальную стенку повреждают различные биологические факторы и повышают жёсткость сосудов, приводя к изменению сосудистой архитектоники и развитию атеросклероза [37, 188].

Атеросклероз является генерализованным дегенеративным процессом, локализующийся в меди и адвентиции артериальной стенки, характеризующийся структурным изменением самой сосудистой стенки, обусловленный фрагментацией и уменьшением количества эластических волокон и увеличением отложения коллагена и других белков, без значительной гиперплазии ГМК, с увеличением её жёсткости [49, 50, 52, 79].

Основным фактором атеросклероза является действие на стенку сосуда механического стресса. Действуя на сосуд, поток крови растягивает его и создает напряжение (stress) стенки, прямо зависящее от радиуса сосуда и обратно пропорциональное толщине стенки [54]. Механический стресс

оказывает влияние на эндотелий сосуда и модулирует эндотелиальную структуру. В постоянном режиме сосудистая стенка меняет свою активность в ответ на механический стресс [27]. Считается, что механический стресс запускает ДЭ, приводит к нарушению синтеза NO и дисбалансу вазодилатирующих и вазоконстрикторных медиаторов [43]. Потенциальными негативными последствиями этого процесса являются вазоконстрикция, адгезия тромбоцитов и лейкоцитов, пролиферация ГМК и изменение архитектоники сосудистой стенки. В КА изменение и нарушение ламинарного потока приводят к ДЭ [91], депонированию липидов в субэндотелиальном слое, изменению структуры сосудистой стенки. Как вследствие этого, повышается сосудистая жёсткость и ускоряется развитие атеросклеротического процесса [243], создавая дополнительный динамический стеноз к уже имеющему место анатомическому стенозу [137]. Это сопровождается изменением механических свойств и толщины артериальной стенки [19, 67].

Основными местами развития АСБ являются разветвления сосудов, где происходит максимальное механическое воздействие ПВ на стенку сосуда. Значимость механического стресса в развитии атероматоза подтверждается ещё и тем, что он чаще всего выражен при АГ [16]. Прогрессирование атеросклероза связано со структурными изменениями сосудистой стенки, обусловленными депонированием липидов в субэндокардиальном слое, пролиферацией ГМК, изменением нормального соотношения коллагеновых и эластиновых волокон. Это приводит к изменению её механических свойств и увеличению толщины артериальной стенки [89, 95]. Уровень АД, изменение тонуса сосудов и морфологическая трансформация сосудистой стенки, в виде атеросклероза и артериосклероза, определяют изменения механических свойств стенки сосудов [14, 69, 196].

Наряду с общепризнанными ФР ССЗ и смертности, приобретает значение характеристика механических свойств сосудов. Артериальная система обладает двумя различными взаимосвязанными функциями: проводящей и

демпфирующей [59, 113, 207]. Проводящая функция заключается в доставке адекватного количества крови и питательных веществ к периферическим тканям в соответствии с их потребностями [60, 178]. Для того, чтобы органам и тканям осуществлялась постоянная, адекватная потребностям организма, доставка  $O_2$  и питательных веществ, магистральные артерии должны преобразовывать пульсирующий кровоток, продуцируемый в результате ритмической деятельности сердца, в непрерывный ламинарный на уровне капилляров. Это происходит в аорте и её крупных ветвях, поэтому ряд авторов называют такие сосуды «амортизирующего» типа [52, 113, 172]. Аорта – главный сосуд эластического типа. Примерно 60% всей кинетической энергии, производимой ЛЖ в систолу, аккумулируется в стенке аорты и других крупных сосудов, которые, растягиваясь, накапливают кинетическую энергию [196]. Возвращение сосуда к своему исходному диаметру во время сердечного цикла сопровождается высвобождением накопленной в стенке энергии [191], за счёт чего происходит продвижение крови по микроциркуляторному руслу [192]. Сокращения ЛЖ сердца генерируют ПВ, которая распространяется вдоль артериальной стенки. Кровь, выбрасываемая в аорту во время систолы, создает напряжение сосудистой стенки. Кинетическая энергия, сообщаемая струе крови, составляет  $136 \text{ г*см/с}$  [50]. Любые неоднородности в геометрии сосудов - места отхождения артерий, бифуркации и т.д., - приводят к возникновению отражённых ПВ. Отражённые волны распространяются не только по направлению основной волны, но и ретроградно. При этом они суммируются и возвращаются к устью аорты [176, 207], наслаиваясь на диастолическую часть ударной ПВ, что улучшает пропульсивную способность ССС и особенно коронарный кровоток [40, 54]. Таким образом, АД в аорте (центральное АД) складывается из энергии процесса демпфирования, давления отражённой волны и давления ударной волны. Основная физиологическая функция отражённой волны является поддержание ДАД в аорте на уровне для обеспечения коронарной перфузии [93].

При увеличении жёсткости сосудистой стенки артерий происходит нарушение их демпфирующей функции, приводящее к повышению САД и снижению ДАД, в связи с этим увеличивается СРПВ, и как следствие к более раннему возвращению отражённой ПВ во время систолы и наложению ее на ударную волну [147]. Это является важным дополнительным фактором повышения САД в аорте, снижения ДАД и повышения ПД [193], что приводит к повышению напряжения аортальной стенки и стенки ЛЖ и, в итоге, к развитию ГЛЖ и ухудшению кровоснабжения миокарда – независимым ФР развития коронарных событий вне зависимости от уровня АД [153]. Кроме того, повышение цПД и дальнейшее снижение ДАД, происходящее при смещении «возвращения» отражённой волны из диастолы в систолу, ведёт к уменьшению коронарной перфузии [163]. А повышенное САД и ПД ускоряют повреждение артерий, формируя «порочный круг» [84]. Отсюда следует, что нарушение демпфирующей функции артериальной стенки – интегральный показатель сосудистого ремоделирования. Ригидная аорта также способствует ГЛЖ и развитию СН [19].

Кровеносные сосуды в своей структуре содержат коллагеновые, эластические волокна и ГМК [54]. В аорте, прилегающих к ней артериях содержание эластина больше, чем коллагена, но в более дистальных частях сосудистого дерева баланс смещается в сторону коллагеновых волокон. Упругость коллагена в 500 раз выше, чем эластина, поэтому, с увеличением расстояния от сердца к периферии сосуды становятся более жёсткими и увеличивается их упругость [184].

Эластин – самый стабильный белком, период полу-жизни которого составляет 40 лет. По мере увеличения возраста наступает постепенная фрагментация эластиновых волокон и пластинок, что сопровождается изменениями экстрацеллюлярного матрикса в виде усиления синтеза коллагена и отложения кальция. Наиболее ранние и выраженные изменения эластические волокна испытывают из-за механических факторов, при этом эластическая мембрана истончается, фрагментируется и, как результат,

механическая нагрузка смещается на коллагеновые волокна [156, 182]. Этот диффузный процесс приводит, в первую очередь, к дегенеративным изменениям сосудистой стенки, а также к повышению жёсткости сосудов эластического типа [30].

Увеличение жёсткости аорты с возрастом приводит к её расширению, удлинению, извитости, однако эти изменения не компенсируют повышение эластического сопротивления артериальной системы, вызванного как уменьшением относительного просвета за счёт утолщения интимального слоя, так и изменением биомеханических свойств артериальной стенки [182]. В артериях мышечного типа дегенеративные изменения с возрастом выражены в меньшей степени, чем в артериях эластического типа. Это обусловлено незначимым растяжением артерий небольшого диаметра при прохождении ПВ. Кроме того, эластические компоненты стенок артерий в определённой мере «защищены» ГМК и коллагеновыми волокнами [179].

На сегодняшний день ключевым звеном в патогенезе атеросклероза считается ДЭ [17]. Возрастные изменения эндотелия влияют как на структурные, так и функциональные параметры сосудов, в первую очередь, эластического типа. Известно, что эндотелий не просто барьер между кровью и гладкой мускулатурой сосудов, но его немало важная роль заключается в выработке ряда вазоактивных веществ, регулирующих местные процессы гомеостаза, пролиферацию и миграцию клеток крови в сосудистую стенку, а также сосудистый тонус [24]. Возникновение дисбаланса приводит к повышению прокоагулянтных свойств сосудистой стенки и увеличению роста ГМК. Атеросклероз представляет собой изменения компонентов внеклеточного матрикса - структурных (коллагена, эластина) и адгезивных (ламинирина и фибронектина) белков [116].

Значение изменений упруго-эластических свойств артериально-сосудистой стенки в развитии ИБС стало активно изучаться лишь в последние годы. Многие исследователи пытались доказать, что у больных ИБС жёсткость артерий повышена [79], а выраженность коронарного атеросклероза

положительно коррелирует с ригидностью крупных сосудов. Только в 2002 году Boutouyrie P. и др. показали, что жёсткость аорты у пациентов с АГ является независимым предиктором развития коронарных событий [84]. В дальнейшем в Роттердамском исследовании, включающем более 3000 пациентов, отмечена высокая достоверная связь между жёсткостью аорты и других крупных артерий и частотой развития ССО [237]. Сходные данные отмечены и многими другими исследователями [85]. Доказано, что повышение жёсткости аорты уменьшает субэндокардиальный кровоток, миокардиальную перфузию и усиливает субэндокардиальную трансмуральную ишемию [31, 75, 98].

Таким образом, было показано, что повышение сосудистой жёсткости является независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности в популяции [95, 184]. СРПВ в рекомендациях ЕОК по диагностики и лечению АГ (2018г.) может использоваться для определения общего ССР, наряду с другими субклиническими маркерами ПОМ, как предиктора прогноза у больных ИБС [1, 63, 163, 235].

## **§ 1.2. Современные методы оценки и терапии показателей жёсткости магистральных артерий и центральной гемодинамики**

В последнее время уделяется пристальное внимание методам, позволяющим изучить значение повышенной жёсткости сосудов в развитии ССЗ и их осложнений [188]. От эластических свойств артериальной стенки зависит способность артерий поглощать УО, а изучение этих свойств позволяет выявить степень поражения сосудистой стенки [182].

Существуют различные подходы к оценке сосудистой ригидности. Артериальная жёсткость оценивается на местном (локальном), системном и регионарном уровнях. В отличие от системной артериальной жёсткости, которую можно оценить лишь на моделях кровообращения, регионарную и локальную артериальную жёсткость можно измерить инвазивными и неинвазивными методами на различных участках артериального русла [40]. Методы оценки локальной жёсткости сосудов дают возможность прямого

измерения сосудистой ригидности. С этой целью используются визуализирующие методы, позволяющие измерять изменения диаметра артерий в ответ на пульсовое изменение давления.

УЗИ является основным методом неинвазивного определения жёсткости артериальной стенки. Особый интерес представляет исследование СА, так как она достаточно часто поражается атеро- и атеросклерозом. Для измерения диаметра сосуда, ТКИМ могут использоваться все классические двухмерные ультразвуковые системы, но большинство из них ограничено в точности, так как в них используется анализ видеоизображения [163]. Для определения пульсовых изменений диаметра артерий, ТКИМ для изучения сосудистой жёсткости используются эхо-трекинг системы, точность определения которых составляет 1 микрон, в то время как в системах видеоизображения - 150 микрон [128]. Эхо-трекинг системы позволяют вычислить локальную СРПВ, вычислить эластический модуль Юнга и установить кривую изменения диаметра артерий под действием давления [178]. Необходимость определения этого показателя состоит в том, что он оценивает эластические свойства стромы стенки артерий. Вследствие определенных ограничений неинвазивных ультразвуковых методик внимание исследователей также сфокусировано на таких технологиях, как КАГ, МРТ и МСКТ [9, 10, 69].

Преимуществами инвазивных методик является их способность оценить состояние коронарного русла, визуализировать коронарные атеросклеротические изменения. Последние усовершенствования технологий инвазивных методик - ВСУЗИ [221], усовершенствовали возможность для измерения максимальной и минимальной площади поперечного сечения аорты на протяжении сердечного цикла, чтобы определить растяжимость аортальной стенки и других показателей ригидности [67]. Большие затраты времени на проведение обследования, сложное техническое обеспечение и высокая стоимость этих методов не позволяют использовать инвазивные методы в широкой врачебной практике, в частности, для эпидемиологических исследований.

В настоящее время более доступными являются косвенные методы определения регионарной ригидности кровеносных сосудов, в первую очередь, метод определения скорости распространения по магистральным сосудам ПВ. Исходя из уравнения Moens-Korteweg:

$$СРПВ = \sqrt{\frac{Eh}{2rp}},$$

где E - модуль упругости Юнга,  
h - толщина стенки сосуда,  
p - плотность крови,  
r - внутренний радиус сосуд.

СРПВ зависит от ригидности сосудистой стенки: чем выше ригидность сосуда, тем толще стенка сосуда и меньше его диаметр, тем быстрее распространяется ПВ [108, 239].

Для характеристики свойств сосудистой стенки используют ряд показателей: податливость [59], растяжимость [21, 50, 141], жёсткость аорты [65, 93, 160, 169, 186], СРПВ [15, 163], амплитуду отражённой волны [247]. Эластические свойства проводящих артерий изменяются по ходу артериальной системы от более эластичных проксимальных артерий к более ригидным дистальным. Такая неоднородность вызвана изменениями молекулярной, клеточной и гистологической структур стенок артерий, которая варьирует в разных частях артериальной системы [155, 161, 163].

У человека наибольшей степени эластична аорта, поэтому она обладает выраженными демпфирующими свойствами: СРПВ в начале аорты составляет 4-5 м/с и возрастает до 5-6 м/с в брюшной аорте и 8-9 м/с в подвздошных и бедренных артериях [50, 155, 163]. Кроме того, с возрастом степень нарастания сосудистой жёсткости при различных состояниях максимально выражена в аорте [235], поэтому аугментация центрального давления и возвращение отражённых волн к основанию аорты в основном определяются временем продвижения ПВ по аорте. Если учесть, что явление аугментации и демпфирование ПВ в значительной степени формируют в аорте центральный

уровень АД, который определяет кровоснабжение мозга, почек, сердца, степень повреждающего действия ПВ на сосуды, то становится понятным важность определения жёсткости именно аорты [163, 175].

Измерение СРПВ – наиболее часто и давно используемый неинвазивный метод оценки региональной сосудистой ригидности. Определение СРПВ является наиболее простым, неинвазивным, надёжным и воспроизводимым методом для определения артериальной жёсткости. Для оценки жёсткости аорты чаще используется СРПВкф. Проведено большое количество исследований, доказавшие, что СРПВкф – независимый предиктор общей и сердечно-сосудистой смертности у больных АГ и в общей популяции [163, 174, 219]. Также определена связь СРПВкф с полом, величиной АД, возрастом, курением, ИМТ, уровнем холестерина и другими ФР ССЗ [77, 104, 132].

Согласно Европейскому консенсусу экспертов по артериальной жёсткости (2006) рекомендуется использовать СРПВкф в качестве доклинического критерия ПОМ. Пороговым значением для выявления повышенного риска ССО признана СРПВкф > 12 м/с [163]. Согласно рекомендациям европейского консенсуса экспертов по артериальной жёсткости с 2012 рекомендуется пороговое значения СРПВкф не 12 м/с, а 10 м/с [235].

Существуют два метода определения данного параметра: по времени распространения ПВ на какой-либо дистанции и по контурному анализу ПВ давления [21, 84]. Чаще всего СРПВкф оценивается методом «foot-to-foot». Определяется временная разница между началом ПВ на каротидной и феморальной артериях (At). Расстояние (D), которое проходит ПВ, обычно принимается как расстояние между двумя точками регистрации. СРПВ вычисляется как отношение расстояния D (в метрах) ко времени прохождения волной этого расстояния t (в секундах):

$$\text{СРПВ} = \frac{D}{t}.$$

Однако в различных аппаратах используются разные способы измерения расстояния. Для определения нормативных значений СРПВ при проведении популяционных исследований, мета-анализов это имеет принципиальное значение [163, 235, 239].

Для автоматического определения СРПВ используется прибор Complior System (Colson, Les Lilas, Франция). ПВ благодаря этому прибору регистрируется одновременно в двух точках артериального дерева [53]. Аппарат может исследовать жёсткость аорты (каротидная – феморальная артерии), артерий верхних (каротидная - плечевая артерии) и нижних (феморальная - задняя артерия стопы) конечностей. Необходимо отметить, что при определении величины D для расчета СРПВкф, расстояния между сонной артерией и яремной вырезкой и между яремной вырезкой и точкой регистрации над бедренной артерией суммируются. Однако следует учесть, что в начальном периоде сердечного цикла ПВ движутся одновременно по аорте и СА в различных направлениях, поэтому значительно завышается величина D, и СРПВ в аорте будет выше истинной величины почти на 30-50% [64, 201].

С помощью аппарата SphygmoCor (AtCor Medical, Австралия) ПВ регистрируются последовательно с использованием высокоточного аппланационного тонометра, накладываемый на проксимальную (сонную) и на дистальную (бедренную) артерии с одновременной регистрацией ЭКГ. СРПВкф вычисляется по времени прохождения волны между точками регистрации, определяемого с помощью зубца R на ЭКГ: определяется время между зубцом R на ЭКГ и возникновением пульсации на артериях [46, 84, 194]. Необходимо отметить, что в этом аппарате используется логичный метод определения расстояния, проходящее ПВ. Расстояние между СА и яремной вырезкой вычитается из расстояния между яремной вырезкой и точкой регистрации над бедренной артерией. Поэтому, работая на аппарате SphygmoCor, получают более низкие показатели СРПВкф и, следует полагать, более точные. В европейских рекомендациях в качестве показателя

субклинического поражения артерий принята величина СРПВкф, полученная на аппарате Complior, однако она не соответствует истинным величинам СРПВ в аорте.

Согласно последним рекомендациям (Европейский консенсус экспертов по артериальной жёсткости (2012)), для расчета СРПВкф рекомендуется использовать скорректированную формулу: рассчитывается расстояние прохождения ПВ от сонной до бедренной артерии и результат умножается на 0,8 - что составляет 9,6 м/с. Европейский консенсус экспертов по артериальной жёсткости (2012) рекомендует использование значения 10 м/с для СРПВкф, как новое стандартное значение. Данный показатель коррелирует с возрастом: у лиц старше 50 лет СРПВкф увеличивается на 1 мм/год [225, 235].

При контурном анализе ПВ используется супрасистолический метод регистрации сфигмограмм. Это возможно также при использовании прибора Arteriograph (Tensiomed, Венгрия), регистрирующий микропульсации в окклюзионной манжете, наложенной на плечевую артерию. Запись микропульсаций давления осуществляется в момент кратковременной полной остановки кровотока в плечевой артерии, достигаемой за счёт повышения давления в манжете до величины, превышающей САД на 35 мм рт. ст. Считается, что регистрируемые пульсации отражают непосредственно пульсацию в дуге аорты. В основе оценки СРПВ при этой методике лежит время прохождения отражённой волны, соответствующее времени прохождения ПВ от устья аорты до основного места отражения (бифуркация аорты) и обратно. Данная методика также позволяет определить индекс усиления отражённой волны, ПД и САД в аорте [18, 64].

Приведенные в последнее время сравнения различных методик определения СРПВ для оценки артериальной жёсткости подтвердили отсутствие их взаимозаменяемости [48, 139, 183, 206].

В Японии используется простой метод объёмной сфигмографии для определения СРПВ на участке от плечевой артерии до лодыжки благодаря приборам VaSera-1000 (Fukuda Denshi, Япония) и Colin VP-1000 (Omron

Healthcare, Япония). Это наиболее глобальный участок для оценки сосудистой жёсткости. Установлено, что плече-лодыжечная СРПВ (СРПВпл) хорошо коррелирует с аортальной СРПВ [255], с выраженностью ИБС [230, 233, 245]. Метод позволяет оценить не только СРПВпл, но и АІх на плечевых и сонных артериях. Необходимо отметить важность определения этим методом ЛПИ для диагностики атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей [64, 163, 221, 235, 245].

Японскими исследователями предложен новый показатель жёсткости - сердечно-лодыжечный индекс жёсткости - СЛИЖ (CAVI, Cardio-Ankle Vascular Index). В его основу легли параметры жёсткости  $\beta$  [171]. Величина  $\beta$  - производная логарифмического ПД и модуля эластичности сосудов - постоянная величина, независящая от уровня АД [120, 135, 234]. Кроме того, работами этих авторов было показано, что повышение индекса  $\beta$  тесно связано с увеличением ТКИМ, которая определялась ультразвуковым методом, и с повышением степени атеросклеротического поражения артерии [182], определяемой при патоморфологическом исследовании [150, 243]. Данный индекс позволяет оценивать истинную жёсткость сосудов в момент регистрации ПВ вне зависимости от уровня растягивающего давления, действующего на стенку артерии [66, 236]. Показатель СЛИЖ тесно ассоциируется с наличием и тяжестью атеросклероза в КА, поэтому может быть предложен в качестве предиктора коронарного атеросклероза у больных высокого риска ССР [154, 182].

Согласно существующим исследованиям, показатель СЛИЖ коррелирует с классическими ФР ИБС, такими как: масса тела [187, 224], курение [152, 172, 244], нарушения углеводного обмена [109, 124], ГХС [11, 151], а также с ХБП [98, 195, 205]. Доказано что, показатель СЛИЖИ зависит от возраста [157, 179, 242, 253] и увеличивается на 0,066 ед. в год [145, 224]. Последние исследования показали, что показатель СЛИЖ увеличивается с возрастом (на 0,053 ед/год) и может отражать риск коронарных событий. Кроме того, было показано, что показатель СЛИЖ может быть предиктором ССЗ у больных

высокого риска ССР в общей популяции [245, 250]. Показатель СЛИЖ увеличивается не только с возрастом, но и наличием АГ [146, 163, 171]. В ряде исследований доказана связь повышения сосудистой жёсткости с АГ [191], в основном за счёт увеличения САД и ПД [243]. Кроме того, увеличение жёсткости сосудов приводит к увеличению отражённой волны, вызывая увеличение САД и уменьшая ДАД в аорте, поэтому показатель СЛИЖ предлагается использовать в качестве предиктора ССР. Российские исследования показали, что при снижении ДАД происходит повышение показателя СЛИЖ более 9 ед. [47]. Японские исследования показали, что увеличение показателя СЛИЖ более 9 ед. ассоциируется с высоким риском коронарного атеросклероза. Этот показатель рекомендуется также для оценки степени выраженности атеросклеротического процесса [84, 163, 182, 215].

Успехи последних лет в инструментальной диагностике позволили значимо улучшить анализ сфигмографии. Возможность неинвазивного измерения центрального (аортального) давления и контурного анализа центральной ПВ появилась лишь в последние годы с помощью аппарата SphygmoCor (AtCor medical, Австралия). В аппарате SphygmoCor для расчёта показателей центрального давления в аорте используется ПВ, регистрируемая на лучевой артерии. Расчёт центральных параметров ГД (цСАД, цПД, AIx и других показателей) осуществляется за счёт валидированной генерализованной функции преобразования, математически устанавливаемая связь двух сигналов - на входе и на выходе системы [65, 106, 139, 201].

Таким образом, значение СРПВ может быть специфическим показателем сосудистой жёсткости, то степень аугментации центрального давления, значения ПД, САД и ДАД характеризуются определёнными факторами. Оценку значений показателей центрального давления характеризуют те факторы, посредством которых реализуется ССР, в связи с этим анализ ПВ определяет принципиальное значение у больных высокого риска ССЗ. Тем самым, рекомендуется сочетание анализ центральной ПВ в аорте, СРПВ и СЛИЖ.

*Влияние сосудистой ремоделирующей терапии на жёсткость артериальной стенки.* К настоящему времени проведено множество исследований, касающихся влияния различных групп и отдельных антиремоделирующих препаратов на сосудистую жёсткость [42, 205]. Их результаты показали, что независимо от степени снижения АД ряд препаратов улучшает податливость артерий. Так, получены доказательства положительного влияния иАПФ и БКК на состояние сосудистой стенки [61]. Улучшение эластичности сосудов было продемонстрировано у больных АГ под действием многих иАПФ: лизиноприла [164, 214], периндоприла [38], фозиноприла [173] и др.

В исследовании ASCOT, при объяснении различий в центральном аортальном давлении, которое оценивалось с помощью аппланационной тонометрии, было отмечено, что эффекты препаратов могли зависеть от влияния на сосудистую жёсткость [41]. Доказание влияния иАПФ на конечные суррогатные точки у больных ССЗ было показано в большом количестве исследований, в которых изучался эффект как монотерапии иАПФ, так и их комбинации с другими гипотензивными препаратами (ALLHAT, PROGRESS и др.) [163, 182]. В ходе этих исследований доказано, что антиремоделирующий эффект этого класса препаратов либо сопоставим, либо превышает эффект других препаратов.

Блокаторы рецепторов к ангиотензину II имеют сходный с иАПФ эффект на сосудистую стенку. По данным исследования к концу третьего месяца терапии валсартаном достигается статистически значимое увеличение эластичности стенок крупных и мелких артерий [115, 173]. Аналогичные результаты были получены и на лозартане [202, 217].

При сравнении действия иАПФ и сартанов было выявлено, что оба класса препаратов оказывали благоприятное влияние на жёсткость артерий. Однако комбинированное лечение этими препаратами повышало податливость сосудистой стенки в большей степени. Ряд антиремоделирующих препаратов вызывают комплекс изменений на уровни РААС и СНС, NO,

провоспалительных маркёров и т.п., приводящих к изменению соотношения эластина и коллагена и, как следствие, снижению сосудистой жёсткости [60, 247].

Остается открытым вопрос о  $\beta$ -адреноблокаторах и их влиянии на жёсткость сосудов. Так, например, в ряде крупных исследований (LIFE, INVEST, ELSA) новые высокоэффективные препараты (амлодипин, фозиноприл, лизиноприл, индапамид) сравнивались с относительно «старым» препаратом – атенололом, где было продемонстрировано достоверное превосходство этих препаратов над атенололом в отношении снижения риска сердечно-сосудистых исходов [41]. С другой стороны, в исследованиях CONVINCE и NORDIL различий в риске ССЗ при сравнении лечения более традиционными диуретиками, антагонистами кальция,  $\beta$  - блокаторами не выявлено [170]. Исследование  $\beta$  - блокатора бисопролола, в основном проводилось в связи с лечением пациентов с АГ и ХСН (CIBIS), в ходе которого отмечано положительное влияние последнего на риск общей смертности и прогрессирования ХСН [106]. В отношении влияния  $\beta$  - блокаторов на состояние СА доказаны положительные эффекты метопролола в исследованиях ВСАРС и ELVERA [122, 231]. При изучении влияния бисопролола на ТКИМ и модуль эластичности Юнга у больных АГ отмечан профилактический эффект в отношении атеросклероза в СА [145].

Рядом исследований представлены убедительные данные о связи артериальной жёсткости со статинами [45, 68, 151]. Известно, что статины обладают не только гиполипидемическими, но и плеiotропными эффектами [68]. Основными механизмами влияния статинов – снижение коллагенообразования в ранней фазе формирования АСБ [112] и прямое липидснижающее действие [248].

Таким образом, сосудистой жёсткости отводится важная роль в развитии атеросклероза, в модификации уровней АД, АГ и ССО. Оптимальным является сочетанная оценка сосудистой ригидности с использованием контурного анализа ПВ и измерение центрального давления в аорте. Необходимо

отметить, что повышение сосудистой жёсткости и атеросклеротический процесс могут существовать или быть двумя независимыми маркёрами субклинического повреждения сосудистой стенки у лиц молодого возраста [190]. Прогрессирование коронарного атеросклероза сопряжено с нарастанием их жёсткости, т.е. создается порочный круг, поскольку сосудистая ригидность артериальной стенки, в том числе через гемодинамические нарушения, структурное ремоделирование, способствует прогрессированию атеросклероза [92]. Артериальная ригидность трактуется как ранний субклинический маркёр поражения артерий и один из недостающих ФР в глобальной стратификации ССР. Снижение сосудистой жёсткости артериальной стенки может отражать «истинный» регресс повреждений сосудистой стенки, в то время как АД, липиды и гликемия могут быть нормализованы через несколько недель при использовании антигипертензивных, гиполипидемических и противодиабетических лекарств, приводя к значительному улучшению согласно шкале ССЗ, но без какого-либо снижения на этом этапе атеросклеротических повреждений и артериальной жёсткости, которые требуют длительной коррекции биохимических отклонений.

### **§ 1.3. Значение ММП в изменении жёсткости сосудистой стенки**

ВМ - коллагеновая сеть, связывающая в единое целое кардиомиоциты, фибробласты, сосуды и нервы [33, 35]. ВМ является полужидким, вязким гелем, в котором находятся клетки и волокна соединительной ткани [32]. Основное функциональное значение ВМ состоит в транспорте питательных веществ, регуляции водного обмена, транспорте кислорода к клеткам, находящимся в отдалении от капилляров. Также ВМ обеспечивает продвижение продуктов клеточного метаболизма в обратном направлении. ВМ имеет собственную систему регуляции и воспроизведения, он способен быстро реагировать на изменение нагрузки на сердце [218].

ВМ обеспечивает уникальную архитектуру ЛЖ за счет поддержания определенной ориентации кардиомиоцитов всех стенок последнего. Именно за счет сохранившихся в зоне ишемии фибробластов обеспечиваются процессы репарации с образованием рубца на месте некроза миокарда. Также ВМ играет роль в ремоделировании миокарда при различной патологии сердца. Состав внеклеточного матрикса миокарда в норме представлен в таблице 1.

Основу ВМ составляет коллагеновая сеть. Большая часть коллагеновых волокон образована коллагенами I и III типов [144]. Кроме них, ВМ содержит коллаген IV типа, локализованный в сосудистой стенке. Его содержание играет ключевую роль в определении механических свойств сосудов. Кроме коллагенов, компонентами ВМ являются гликопротеины, протеогликаны, гликозаминогликаны и эластины.

Коллаген I типа отвечает за такие свойства соединительной ткани, как жёсткость, сопротивление растяжению, в то время как коллаген III типа (в основном входит в состав ВМ сосудистой стенки, тканей плода), обуславливает такие свойства, как растяжимость и эластичность [90]. Таким образом, повышение деградации коллагена I типа, которое не компенсируется адекватным повышением его синтеза, наряду с усилением синтеза коллагена III типа, ведёт к неблагоприятным типам ремоделирования миокарда левого желудочка с его дилатацией, истончением стенки, формированием постинфарктных аневризм и развитием прогрессирующей СН или разрывом ЛЖ.

Таблица 1

**Состав внеклеточного матрикса миокарда в норме**

<b>Тип молекул</b>	<b>Примеры</b>
Фибриллярный коллаген	Тип I (80%), III (10%), V (3%)
Нефибрилярный коллаген	Тип IV и VI (2%)
Эластин	—
Гликопротеины	Фибронектин, ламинины, периостин, фибромодулин и витронектин

Протеогликаны	Версикан, люмикан, бигликан
Гликозаминогликаны	Гиалуроновая кислота, дерматансульфат
Матрицеллюлярные белки	Тромбоспондины, тенасцины

Обновление состава ВМ происходит, по-видимому, постоянно. Синтез коллагена осуществляется фибробластами, TGF- $\beta$ , который выделяется активированными макрофагами, а также ангиотензинами I и II. Содержание коллагена во ВМ находится под контролем РААС [121, 136], компоненты которой циркулируют в крови или находятся в тканях. Показано, что в культуре фибробластов сердца человека ангиотензин II стимулирует синтез ДНК и самого коллагена, а также он снижает активность металлопротеиназ.

Так Sakata Y. [208] на примере крыс, у которых провоцировали развитие АГ избытком соли в рационе, показано, что применение иАПФ оказывает тормозящее действие на металлопротеиназы, предотвращая тем самым ремоделирование и дисфункцию ЛЖ. Простагландин E<sub>2</sub>, наоборот, повышает активность металлопротеиназ и подавляет синтез коллагена. Также процесс обновления структур ВМ находится под контролем гормонов надпочечников (дезоксикортикостерон и альдостерон) [26], эстрогенов [7] и гормона роста, которые активируют синтез коллагена. Распад белков внеклеточного матрикса обеспечивается ММП [96, 136].

Металлопротеиназа - протеолитический фермент, относящийся к группе катепсинов [7, 8, 99, 136, 189, 241]. Описано более 20 членов семейства ММП [99, 136, 181, 218, 241], которые в зависимости от свойств и субстратной специфичности делятся на 4 подсемейства: коллагеназы (ММП-1), стромелизины, желатиназы (ММП-2 – ММП-9) и мембраносвязанные ММП. Все ММП обладают следующими функциональными особенностями: разрушают компоненты ВМ; выделяются в латентной форме и требуют активации своей протеолитической активности; содержат Zn в активной форме; нуждаются в кальции для стабильности; функционируют при нейтральных значениях pH; ингибируются специфическими ингибиторами ММП, которых

выделено 4 варианта (иММП-1, 2, 3 и 4). ММП, представленные в миокарде, а также субстраты их ферментативной активности указаны в таблице 2.

Регуляция активности ММП осуществляется на трёх уровнях: индукция экспрессии, активация латентных форм, ингибирование иММП [136, 181]. Активация синтеза ММП на уровне транскрипции осуществляется различными провоспалительными цитокинами и факторами роста, такими как ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО, ЭФР, ТрФР и ОФРФб. Прямой контакт «клетка-клетка» может быть дополнительным регулятором экспрессии ММП в АСБ [129].

Активированные Т-клетки играют ключевую роль в индукции экспрессии ММП-1, ММП-3, ММП-9, ММП-11 в макрофагах и ГМК сосудов. Все ММП синтезируются в виде неактивных проферментов [181, 218] и для деградации компонентов ВМ необходима их активация, которая осуществляется следующими ферментами: плазмин, трипсин, химазы, эластаза и калликреин. Среди них плазмин является самым мощным активатором большинства ММП [165]. Также активность ММП контролируется иММП [136, 241]. Активность ММП координируется их тканевыми ингибиторами как на генном, так и на белковом уровнях. ММП и иММП совместно экспрессируются и находятся в определённом балансе для поддержания жёсткой архитектуры тканей [232].

Cheung P-Y. и соавт. показали, что повышение уровня ММП-2 наблюдается уже в первые 20 минут ишемии, достигает пика в течение первой минуты реперфузии [94]. Причём, чем дольше была ишемия, тем более высокий был уровень ММП-2, и тем хуже было восстановление механической функции сердца после реперфузии. Похожие данные получены и в работе Lalu M. M. и соавт. [158]. Schulze C. J. [211] на примере изолированного сердца крыс отмечено снижение уровня иММП-4 и повышение активности ММП в зонах ишемии-реперфузии, что подтверждается в работе Cleutjens J. P. M. и соавт. [96]. Также была выявлена зависимость степени снижения иММП-4 от времени ишемии.

Комплекс ММП-9/иММП-1 превышает показатели здоровых лиц при СтСт с ХСН II-III ФК по NYHA, при этом увеличение ММП-9/иММП-1

пропорционально классу тяжести стенокардии [74]. Наибольшего уровня ММП-9/иММП-1 достигает в группе больных с НС. Высокий уровень ММП-9 наряду с СРБ является ФР быстрого прогрессирования атеросклеротического поражения КА и ухудшения функционального класса СтСт [257]. Также у пациентов со СтСт обнаружено, что высокие уровни ММП и иММП могут быть маркерами неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в будущем, как, например, высокий уровень иММП-1 [220] и ММП-3 [83]. Уровень ММП-3 является независимым предиктором рестенозов после ЧКВ [28].

Показатели ММП-8 в АСБ, извлечённой из СА при каротидной эндартерэктомии, связаны с системными сердечной сосудистыми исходами (смерть, нефатальные сердечно-сосудистые события) при дальнейшем наблюдении [198]. Следовательно, система ММП и иММП ярко отражает все процессы, происходящие во ВМ миокарда при различных формах ИБС, в конечном итоге приводящие к тем или иным клиническим проявлениям. Исследуя эти показатели в динамике, можно предполагать ту или иную модель ремоделирования ЛЖ, а также использовать их в качестве возможных

Таблица 2

**Основные классы матриксных металлопротеиназ, обнаруженные в миокарде**

<b>Группа</b>	<b>Название/функция</b>	<b>Тип ММП</b>	<b>Молекулярная масса (Latent), кДа</b>	<b>Субстраты</b>
Коллагеназы	Интерстициальная коллагеназа	ММП-1	52/57	Коллаген типа 1, II, III, VII, X; желатины; протеогликаны, энтактин
	Коллагеназа 3	ММП-13	54	Коллагены типа I, II, III
	Коллагеназа нейтрофилов	ММП-8	75	Коллагены типа I, II, III
Желатиназы	Желатиназа А	ММП-2	72	Желатины (тип I); коллагены типа I, II, III, IV, V, VII, XI; фибронектин; ламинин; эластин; протеогликаны
	Желатиназа В	ММП-9	92	Желатины (тип I и V); коллагены типа I, II, III, IV, V, VII; эластин; энтактин; протеогликаны
Стромелизины	Стромелизин 1	ММП-3	52/58	Желатины (типа I, III, IV, V); коллагены типа III, IV, IX, X; телопептиды коллагена; протеогликаны; фибронектин; ламинин
	Матрилизин	ММП-7	28	Протеогликаны; фибронектин; желатины; коллаген IV типа; эластин; энтактин
Мембраносвязанный тип ММП	MT1-MMP	ММП-14	66	Коллагены типа I, II, III, IV; желатин; фибронектин; ламинин

маркёров неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС.

В исследовании Yasmin и соавторов обнаружена корреляция между жёсткостью аорты и уровнем ММП-3 в крови [254]. В исследовании Medley T. и соавторов была продемонстрирована корреляционная связь между полиморфизмом ММП-3, 5А/6А-аллелью и жёсткостью аортальной стенки [177]. Кроме того, была отмечена связь между развитием различных заболеваний и частотой носительства полиморфных генотипов ММП в зависимости от расы и/или этнической принадлежности индивидов [143]. При полиморфизме 5А/6А генотипа ММП-3 высокая частота аллеля 6А обнаруживается примерно у 50 % населения Кавказа [246]. Аналогичная частота встречаемости этой аллели была обнаружена у жителей Австралии [177], Великобритании [86] и Швеции [209]. Однако Lanfear D. D. и соавторы [159] показали, что аллель 6А чаще встречается у афро-американцев, чем у европейцев, что указывает на потенциальный генетический вклад в наблюдаемые расовые различия в распределении генотипа. Различное влияние этого полиморфизма, если оно присутствует, может указывать либо на то, что они связаны с причинным вариантом, либо на то, что для их влияния требуются другие генетические модификаторы, которые могут различаться в зависимости от расы. В связи с этим, для уточнения данного вопроса, необходимо провести популяционное исследование и у лиц узбекской национальности.

#### **§ 1.4. Сердечно-сосудистый риск и его различные модели расчёта**

*Концепция сочетания факторов риска.* В изолированном виде ФР ССЗ встречаются примерно в 10-15% случаев. В реальной клинической практике у пациентов, как правило, имеется сочетание двух и более, ФР, нередко взаимосвязанных и усиливающих друг друга [55, 34, 199]. Поэтому даже при умеренном повышении уровня каждого из них риск развития ССЗ у данного пациента может быть высоким вследствие сочетанного воздействия этих факторов [200].

Один из примеров тому - описанный Reaven G в 1988 г. синдром инсулинорезистентности (как МС), представляющий собой сочетание нескольких ФР: АО, АГ, ДЛП (гипертриглицеридемия, низкий уровень ХС ЛПВП), инсулинорезистентности и/или НТГ, патогенетически связанных между собой и представляющих, по мнению ряда исследователей, самостоятельную нозологическую форму [249]. В British Regional Heart Study при обследовании в течение 20 лет мужчин 40-59-летнего возраста без предшествующего анамнеза ССЗ и СД было показано, что МС ассоциирован с достоверным увеличением риска ИБС (включая ОИМ, СН, летальный исход ИБС), ОНМК и СД-2 типа (ОШ 1,57; 95% ДИ 1,61; 3,57, соответственно) [213].

Прогностически сочетанное воздействие нескольких, даже умеренно выраженных, ФР значительно хуже, чем присутствие у больного одного «высокого» ФР [199, 200]. Результаты исследования PROCAM доказали, что сочетание 2-х и более ФР ССЗ приводит к достоверному увеличению числа случаев внезапной смерти и ОИМ (200 случаев среди 1000 больных в течение 8 лет) [81].

Суммарный сердечно-сосудистый риск: мета-анализ основных моделей прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений. Для комплексной оценки вклада каждого ФР в формировании ССЗ в 90-х гг. XX века была окончательно разработана и внедрена в широкую клиническую практику концепция суммарного ССР. Основанием этому послужили результаты крупных проспективных эпидемиологических исследований [78, 97, 199], целью которых являлось определение причинно-следственной связи между ФР ССЗ и вероятностью развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий. На основе полученных данных были созданы модели, позволяющие прогнозировать индивидуальный риск развития ССО при наличии у обследуемого ФР ССЗ.

Суммарный ССР обычно выражается как абсолютный риск развития сердечно-сосудистых событий в течение 10 лет. Учитывая профиль риска данного пациента, ССР прогнозирует вероятность (в %) развития фатальных и

нефатальных ССЗ в ближайшее десятилетие. Определение суммарного значения прогнозируемого риска позволяет разработать тактику ведения больного: применение только немедикаментозной коррекции, назначение одного препарата или многокомпонентное агрессивное лечение. Кроме того, прогнозирование развития возможных ССО мотивирует пациента к выполнению врачебных рекомендаций, тем самым повышая приверженность лечению. Использование методики оценки суммарного ССР позволяет наглядно продемонстрировать больному его индивидуальный риск на данный момент и с прогнозом на возраст 60 лет, что особенно важно для здоровых людей молодого возраста, но с уже имеющимся неблагоприятным профилем риска [200]. Оценка суммарного ССР позволяет контролировать эффективность проводимой терапии. Таким образом, внедрение концепции суммарного ССР в амбулаторно-поликлиническое звено здравоохранения может значительно улучшить первичную профилактику ССЗ, связанных с атеросклерозом. На основе многолетних крупномасштабных проспективных исследований были разработаны различные многофакторные модели оценки суммарного ССР.

Фремингемская модель. Это первая модель оценки суммарного ССР. Разработана на основе самого продолжительного проспективного исследования (Framingham Heart Study, 1948-1984 гг.), начатого в американском городе Фремингем [103]. В исследование были включены 5209 мужчин и женщин в возрасте от 30 до 62 лет. В ходе наблюдения изучалось несколько аспектов развития ССЗ: эпидемиология, взаимосвязь между различными сердечно-сосудистыми событиями и ФР. Благодаря этому проекту были определены основные факторы риска ИБС, АГ, ОНМК, внезапной смерти и общей сердечно-сосудистой смертности, изучена эпидемиология СН. Американская шкала риска позволяет прогнозировать смертельные и несмертельные случаи атеросклеротического поражения сердца в ближайшие 10 лет как у мужчин, так и у женщин. Прогнозируемый риск имеет 2 градации: низкий (<20%) и высокий (>20%). Значение 10-20%

оценивается как средний риск, а уровень больше 40% именуется как очень высокий. Для расчета риска учитываются 5 факторов: 2 немодифицируемых (пол и возраст) и 3 модифицируемых (курение, уровень САД и ОХ). Профиль риска был расширен с конца 50-х гг., когда стали учитывать уровень глюкозы крови и ЭКГ признаки ГЛЖ, а затем с 1968 г., когда стало возможным определение уровня ХС ЛПВП [78]. Фремингемская модель оказалась применимой для популяции белых американцев и афроамериканцев, а также для населения некоторых других регионов, например, Новой Зеландии, где результаты прогнозируемого и наблюдаемого риска совпадали. На протяжении 15-20 лет Фремингемская шкала применялась не только на американском континенте, но и в европейских странах. В дальнейшем европейскими экспертами были опубликованы работы, в которых анализировалась приемлемость американской модели для европейской популяции. Появился ряд исследований, анализирующих прогностическую точность (accuracy) американской модели для европейского региона [76, 87]. Так, Brindle P. et al, в течение 10 лет наблюдавшие когорту мужчин среднего возраста - участников British Regional Heart Study, показали, что использование американской модели в британской популяции привело к завышению абсолютного риска коронарной смерти на 47%, а суммарного показателя фатальных и нефатальных коронарных событий - на 57% [87].

Компьютерная программа PROCAM. Значительно более точные данные по определению ССР даёт математическая модель PROCAM в виде компьютерной программы CERCA (Coronary Events Risk Calculator) [81]. Модель разработана на основе результатов проспективного исследования PROCAM - Prospective Cardiovascular Minister Study, начатого в городе Мюнстер (Германия) в 1979 г. В исследование были включены 14799 мужчин в возрасте от 40 до 65 лет и 6507 женщин в постменопаузе. Программа даёт возможность определить, какие ФР ИБС преобладают в немецкой популяции, оценить риск развития осложнений ИБС (ОИМ, внезапная смерть) в ближайшие 4-8 лет, а также разработать рекомендации по первичной

профилактике ССЗ. Модель PROCAM позволяет также оценить связь между уровнями ХС ЛПВП, ТГ и инцидентом ИБС. При расчёте суммарного ССР в этой модели учитываются как немодифицируемые (пол, возраст, семейный анамнез ОИМ), так и расширенные модифицируемые ФР (курение, САД, наличие СД, а также более 20 лабораторных параметров, в т. ч. ОХ, ТГ, ХС ЛПВП). Низким считается риск менее 20%, высоким - более 20%. В зависимости от уровня суммарного риска программа выдает информацию о целевых уровнях ХС ЛПВП, ТГ, ХС ЛПВП. Результаты исследования PROCAM подтвердили, что АГ, СД и ДЛП являются независимыми ФР ИБС, наиболее значимый из которых - ГХС.

Модель PROCAM широко используется в научно-исследовательской сфере, особенно при наблюдении пациентов с множественными ФР, например, с МС. Эта модель более информативна, но менее доступна для широкого применения в первичном звене здравоохранения.

Европейская модель SCORE 2 (Systematic Coronary Risk Evaluation). Разработана экспертами Европейского общества кардиологов на базе данных 45-ти европейских когортных исследований с участием более 670 тыс. человек [97]. Шкала SCORE 2 является обновленной версией оригинальной шкалы SCORE, предназначенной для оценки 10-летнего риска развития ССЗ у пациентов без признаков уже существующих заболеваний сердца, инсульта и других сердечно-сосудистых патологий. Шкала SCORE 2 была разработана Европейским обществом кардиологов (ESC) с целью улучшения прогнозирования риска ССЗ учитывая новые данные и более точное определение ФР для определённых групп населения. В отличие от предыдущих версий, SCORE 2 также принимает во внимание дополнительные факторы и изменения в эпидемиологии заболеваний. Модель суммарного риска SCORE 2 имеет ряд принципиальных отличий от ранее используемой американской модели. Во-первых, она разработана на основе исследования европейской популяции и для нее. Во-вторых, если Фремингемская шкала оценивала 10-летний риск развития смертельных и несмертельных

коронарных событий, то европейская модель SCORE 2 определяет 5-летний фатальный риск всех событий, связанных с атеросклерозом (ОИМ, ОНМК, поражение периферических артерий). Выбор сердечно-сосудистой смертности как главной КТ обусловлен тем, что в ряде стран и регионов эти данные наиболее доступны. [97, 200].

Для расчёта суммарного ССР, аналогично Фремингемской шкале, в SCORE 2 учитываются 2 немодифицируемых (пол, возраст) и 3 модифицируемых ФР (статус курения, САД, ОХ (с учётом ЛПВП)). В основу европейской модели положены шкалы с разноцветными квадратами, отражающие суммарный ССР в зависимости от значения 5 ФР, указанных выше. С помощью этой модели определяется прогнозируемый риск развития смертельных исходов ССО, таких как ОИМ, ОНМК в ближайшие 5 лет жизни пациента [199, 200]. Шкала SCORE 2 делает прогноз более точным, разделяя пациентов на более мелкие возрастные группы, также разработана шкала SCORE 2 – OP для расчёта риска у лиц старше 75 лет. Также в ней учтена статистика по смертности от ССЗ в различных странах и регионах, что позволяет точнее оценивать риск для разных популяций. Поскольку модель SCORE 2 предсказывает только смертельный риск (что значительно повышает достоверность оценки), порог высокого риска определён как превышающий 5% за 10 лет. В шкалах, базирующихся на данных Фремингемского исследования, за порог высокого риска приняты 20%, что эквивалентно 5% риску по SCORE 2 [200].

**Практические аспекты использования моделей суммарного ССР.** Концепция комплексной оценки суммарного ССР и его снижения является краеугольным камнем профилактической кардиологии. Фремингемское исследование стало первым шагом в прогнозировании риска развития ИБС. Учитывая недостаточную точность американской шкалы для европейской популяции, ЕОК была разработана модель прогнозирования всех фатальных осложнений атеросклероза для стран Европы.

SCORE 2 вошла как составная часть в Европейские рекомендации по АГ и хроническому коронарному синдрому [199, 200]. Практические аспекты оценки суммарного ССР введены в последние Европейские рекомендации по АГ 2024 г. [249]. Новая модель является инструментом первичной профилактики и, следовательно, применима для пациентов без клинических проявлений ИБС и других ССЗ [58, 200]. В отношении пациентов высокого/очень высокого суммарного ССР, в том числе с уже установленным диагнозом ССЗ, СД-2 или СД-1 типов с микроальбуминурией или со значительно повышенными уровнями отдельных ФР, использование этой модели нецелесообразно [200].

В современных руководствах по профилактике ССЗ в клинической практике акцент делается именно на оценке суммарного ССР как совокупности взаимодействующих факторов. В практической медицине оценка суммарного ССР играет важную роль в выявлении пациентов высокого риска развития ССЗ в ближайшие 10 лет среди лиц без клинических проявлений атеросклероза [200, 249]. Использование различных методов определения суммарного ССР позволяет проводить стратификацию риска, т. е. распределение больных по категориям. В зависимости от уровня суммарного ССР пациенты могут быть распределены на 4 группы:

- Категория низкого риска;
- Категория умеренного риска;
- Категория высокого риска;
- Категория очень высокого риска.

Оценка суммарного ССР даёт большие возможности для коррекции ФР ССЗ. Так, если достижение целевого уровня одного фактора (АГ или ГХС) не представляется возможным, имеются альтернативные пути воздействия на другие факторы (например, параметры центральной ГД и/или жёсткости сосудистой стенки) [200, 249].

В Европейских рекомендациях по АГ (2024) подчеркивается, что диагноз и ведение больных с АГ должно сопоставляться с уровнем ССР [249]. К примеру, при высоком нормальном давлении (<140/90 мм рт. ст.) суммарный

ССР может варьировать от незначительного до очень высокого в зависимости от наличия или отсутствия других ФР, ПОМ и/или сопутствующих заболеваний, в связи с чем решение о назначении медикаментозного лечения полностью определяется уровнем прогнозируемого ССР.

Таким образом, в настоящее время оценка жёсткости сосудов у больных атеросклерозом и артериосклерозом стала важна не только для уточнения прогноза, но и выбора антигипертензивных препаратов, а также для верификации эффективности проводимого лечения. Рядом крупномасштабных эпидемиологических исследований растяжимость сосудов признается маркёром повышенного риска ССЗ и предиктором ССО у лиц с уже имеющимися ССЗ. Краткий обзор трёх основных моделей оценки суммарного ССР показывает, что для широкого применения в практической медицине наиболее оптимальным и экономически обоснованным является использование шкалы суммарного риска SCORE 2 для стран высокого риска. Шкала удобна в работе, т. к. определение учитываемых в ней модифицируемых ФР не требует значительных экономических затрат и доступно врачам первичного звена здравоохранения практически любой области Узбекистана. Несмотря на вышесказанное, практические аспекты определения суммарного ССР в амбулаторной практике изучены недостаточно. Вместе с тем, имеется ограниченное число проспективных исследований, анализирующих динамику суммарного ССР различных когорт и его значимость в развитии ССЗ, включая ИБС, и их осложнений. СРПВ и параметры центральной ГД могут использоваться для определения общего ССР, наряду с другими субклиническими маркерами ПОМ. Измерение сосудистой жёсткости позволяет более точно оценить прогноз и сформировать группы высокого/очень высокого риска с целью дальнейшей коррекции.

## II. ЗНАЧЕНИЯ ЖЁСТКОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ И ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

### § 2.1. Клинико-гемодинамические особенности ИБС: связь показателей жёсткости магистральных артерий и центральной гемодинамики от течения ИБС

#### 2.1.1. Значения факторов риска у больных ИБС

В данном фрагменте исследования приняли участие 48 пациентов, проходившие стационарное лечение в лаборатории ИБС РСНПМЦК за период 2015-2019 гг. с хронической ишемической болезнью сердца. Средний возраст больных составил  $62,03 \pm 7,84$  лет. Из них было 33 (68,8%) мужчины и 15 (31,3%) женщин. Среди обследуемых пациентов выявлены следующие ФР: избыточная масса тела (ожирение включительно), курение, ГХС (см. табл. 3).

Таблица 3

**Особенности пациентов с ИБС**

Показатель	У всех больных, n=48	У мужчин, n=33	У женщин, n=15	p*
Стаж ИБС	6,2±3,3	6,6±2,1	6,4±1,4	0,54
Наличие ИБС родственников первой степени родства	17 (37,8%)	12 (36,4%)	5 (33,3%)	0,12
ПИКС в анамнезе	22 (45,8%)	20 (60,6%)	2 (13,3%)	0,30
Стенокардия напряжения:				
ФК II по CCS	46 (95,8%)	32 (97,0%)	14 (93,3%)	0,1
ФК III по CCS	2 (4,2%)	1 (3,0%)	1 (6,7%)	0,95
ЧКВ в анамнезе	12 (25%)	10 (30,3%)	2 (13,3%)	0,1
АКШ в анамнезе	3 (6,3%)	3 (9,1%)	—	—
ТИА в анамнезе	1 (2,1%)	1 (3,0%)	—	—
ОНМК в анамнезе	1 (2,1%)	1 (3,0%)	—	—
ПА	2 (4,2%)	2 (6,1%)	—	—
СД-2 типа	8 (16,7%)	6 (18,2%)	2 (13,3%)	0,85
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,3±4,9	28,4±4,5	28,8±6,4	0,5
Избыточная масса тела (ожирение)	33 (68,8%)	21 (63,6%)	12 (80%)	0,031
Окружность талии, см	82,9±14,6	84,1±10,7	82,2±12,6	0,07
ИК, пачка/лет	1,8±6,04	9,6±4,7	0,67±0,0	0,6

Курение	20 (41,7%)	19 (57,6%)	1 (6,7%)	0,042
Гликемия натощак ммоль/л	5,7±2,3	5,5±2,7	5,8±2,7	0,09
ОХ, мг/дл	208,6±45,5	211,1±41,8	205,9±22,5	0,65
ТГ, мг/дл	169,0±61,3	161,1±63,0	188,7±50,8	0,05
ХС ЛПВП, мг/дл	38,5±8,7	37,3±7,1	40,1±6,8	0,30
ХС ЛПОНП, мг/дл	33,1±6,9	31,9±5,8	37,1±6,9	0,40
ХС ЛПНП, мг/дл	138,1±11,4	140,6±18,0	129,6±24,6	0,05
ГХС**	37 (77,1%)	28 (84,8%)	9 (60%)	0,11
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> по MDRD	70,2±16,0	71,3±14,8	68,7±11,2	0,07
ЛПИ	0,98±0,17	0,91±0,11	1,02±0,14	0,15

Примечание: \* – значение достоверности указано между пациентами мужского и женского полов; \*\* – ГХС считалось значение ОХ более 180 мг/дл.

У пациентов средний стаж ИБС составил 6,2±3,3 лет. Наследственная отягощённость отмечалась у 37,8% больных. 22 пациента (45,8%) имеют ПИКС. Пациенты курировались с диагнозом «СтСт», которая классифицировалась по ФК согласно ССС. ФК СтСт распределились следующим образом: ФК II – 46 пациентов (95,8%); ФК III – 2 пациента (4,2%). 15 пациентов (31,3%) перенесли реваскуляризацию миокарда, из которых 3 пациента – АКШ (6,3%) и 12 пациентов (25%) – ЧКВ (ангиопластика и/или стентирование КА). У 8 пациентов (16,7%) диагностирован СД 2 типа, у 2 пациентов – ПА. Кроме того, 1 пациент (2,1%) в анамнезе перенёс ТИА, и ещё 1 пациент (2,1%) – ОНМК.

Общая частота курения составляла 41,7% - 19 пациентов мужского пола и 1 пациентка женского. Средний показатель ИК у всех обследуемых составил 1,8±6,04 пачка/лет; у мужчин – 9,6±4,7 пачка/лет, у женщин - 0,67±0,0 пачка/лет. Гендерные различия в данной группе больных были достоверны ( $\chi^2=3,07$ ,  $p<0,05$ ).

Доля больных с избыточной массой тела и ожирением составила 68,8% (33 пациентов). Среди женщин распространённость избыточной массы тела и ожирения была 80%, что выше на 16,7% показателя среди мужчин ( $\chi^2=3,937$ ,  $p<0,05$ ).

Показатель общего холестерина более 180 мг/дл был выявлен у 77,1% (37 пациентов), из них 28 мужчин и 9 женщин. Среднее значение СКФ

соответствовало 2 стадии ХБП по K/DOQI –  $70,2 \pm 16,0$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, что в данной возрастной группе находится в параметрах нормы. ЛПИ также не имел особых значимых изменений. Достоверные гендерные различия по параметрам, указанным в таблице 3, не обнаружены.

Морфофункциональные параметры ЭхоКГ и сонографии СА больных ИБС представлены в таблице 4.

Таблица 4

**Показатели ЭхоКГ и сонографии СА у больных ИБС**

<b>Показатель</b>	<b>Больные с ИБС, n=48</b>
ТМЖП, мм	10,7±1,8
ТЗСЛЖ, мм	10,4±1,4
КДР, мм	53,9±6,8
КСР, мм	38,9±8,9
ФВ, %	55,7±7,3
Зоны гипокинеза в ЛЖ	15 (31,3%)
Зоны акинеза в ЛЖ	3 (6,3%)
Аневризма ЛЖ	1 (2,1%)
иММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	103,3±7,6
ЛП, мм	36,9±6,5
Наличие АСБ в сонных артериях (%)	19 (39,6%)
ТКИМ, мм	0,99±0,12
% стеноза в сонных артериях	27,4±10,2

Средние значения структурно-функциональных показателей ЛЖ (КДР, КСР, ЛП, ТМЖП, ТЗСЛЖ, ФВ) соответствовали нормальным половозрастным параметрам. У 37,6% (18 пациентов) выявлены нарушения локальной сократимости ЛЖ: у 15 пациентов (31,3%) обнаружены зоны гипокинеза сегментов ЛЖ; у 3 пациентов (6,3%) – акинез сегментов ЛЖ. У 1 пациента (2,1%) обнаружена аневризма ЛЖ. По данным сонографии СА у 39,6% (19 больных) определялись АСБ, среднее значение стенозирования которых соответствовало  $27,4 \pm 10,2\%$ .

Группы лекарственных средств, назначенных пациентам с ИБС, указаны в таблице 5.

Таблица 5

### Медикаментозная терапия больных ИБС

Название группы ЛС	Больные ИБС, n=48
Антиагреганты	48 (100%)
Статины	46 (95,8%)
β-блокаторы	29 (60,4%)
иАПФ	12 (25%)
Сартаны	2 (4,2%)
БКК	3 (6,3%)
Нитраты пролонгированного действия	9 (18,8%)
Триметазидин	12 (23,0%)
Спиринолактон	14 (29,2%)
Диуретики	5 (10,4%)

Пациенты с ИБС, включённые в исследование, характеризовались наличием таких ФР как избыточная масса тела, курение, ГХС и гипергликемия, причём достоверные гендерные различия были обнаружены: а) по распространённости избыточной массы тела или ожирения: у женщин на 16,7% чаще встречались избыточная масса тела или ожирение ( $\chi^2=3,51$ ,  $p=0,05$ ); б) по курению: ИК у мужчин –  $9,6\pm 4,7$  пачка/лет, у женщин –  $0,67\pm 0,0$  пачка/лет ( $p<0,05$ ). По данным ЭхоКГ у пациентов у 37,6% (18 пациентов) выявлены нарушения локальной сократимости ЛЖ (гипо- или акинез). Сонографическое исследование СА обнаружило у 39,6% АСБ со средним значением стеноза  $27,4\pm 10,2\%$ .

#### 2.1.2. Значения факторов риска у больных ИБС и АГ

В данном фрагменте исследования приняли участие 85 пациентов, проходивших стационарное лечение в лаборатории ИБС РСНПМЦК за период 2015-2019 гг. с хронической ИБС и АГ. Средний возраст больных составил  $63,08\pm 8,51$  лет. Из них было 42 (49,4%) мужчины и 43 (50,6%) женщины. Среди обследуемых пациентов также выявлены следующие факторы риска: избыточная масса тела (ожирение включительно), курение, ГХС (см. табл. 6).

Таблица 6

#### Особенности пациентов с ИБС и АГ

Показатель	У всех больных, n=85	У мужчин, n=42	У женщин, n=43
Стаж ИБС	$8,4\pm 3,1$	$8,1\pm 2,1$	$8,8\pm 3,4$

Стаж АГ	12,7±4,9*	15,6±4,3**^^	10,1±3,2*
Наличие ИБС или АГ родственников первой степени родства	32 (37,6%)	18 (42,8%)	14 (32,6%)
ПИКС в анамнезе	21 (24,7%)	12 (28,6%)	9 (20,9%)
Стенокардия напряжения:			
ФК II по CCS	51 (60,0%)	24 (57,1%)	27 (62,8%)
ФК III по CCS	34 (40,0%)	18 (42,9%)	16 (31,8%)
ЧКВ в анамнезе	31 (36,5%)	17 (30,3%)	14 (13,3%)
АКШ в анамнезе	9 (10,6%)	8 (19,0%)	1 (2,3%)
ТИА в анамнезе	7 (8,2%)	3 (7,1%)	4 (9,3%)
ОНМК в анамнезе	6 (7,1%)	2 (4,8%)	4 (9,3%)
ПА	17 (20%)	15 (35,7%)	2 (4,7%)
СД 2 типа	25 (29,4%)	10 (23,8%)	15 (34,9%)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,4±5,1	26,2±3,1	28,9±4,7^
Избыточная масса тела (ожирение)	59 (69,4%)	28 (66,7%)	31 (72,1%)
Окружность талии, см	83,0±12,0	84,9±11,2^	81,7±11,1
ИК, пачка/лет	2,1±7,04	14,1±5,0	—
Курение	23 (27,1%)	23 (54,8%)	—
Гликемия натощак ммоль/л	5,8±1,7	5,5±1,2	5,9±2,1^
ОХ, мг/дл	237,2±98,6	250,1±115,8	230,9±86,0
ТГ, мг/дл	163,7±76,0	143,7±58,5	184,0±112,7
ХС ЛПВП, мг/дл	37,4±11,0	36,1±11,1	38,2±9,8
ХС ЛПОНП, мг/дл	33,0±4,7	28,7±5,8	36,6±11,7
ХС ЛПНП, мг/дл	162,6±90,6	169,1±89,2^	155,5±81,7
ГХС***	65 (76,5%)	30 (71,4%)	35 (81,4%)
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> по MDRD	58,9±6,7	56,1±7,0^	60,9±8,3
ЛПИ	0,93±0,10	0,88±0,13^	0,97±0,13

Примечание: \* –  $p < 0,05$  между такими показателями как стаж ИБС и стаж АГ; \*\* –  $p < 0,001$  между такими показателями как стаж ИБС и стаж АГ у мужчин; ^, ^^ – значение достоверности указано между пациентами и мужского и женского полов ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$  соответственно); \*\*\* – ГХС считалось значение ОХ более 180 мг/дл.

У пациентов средний стаж ИБС составил 8,4±3,1 лет. Стаж АГ в данной когорте достоверно оказался больше на 4,3 лет ( $p < 0,05$ ) продолжительности ИБС, независимо от пола пациентов. Наследственная отягощённость отмечалась у 37,6% больных. 21 пациент (24,7%) перенесли в анамнезе ОИМ. Пациенты курировались с диагнозом «СтСт», которая классифицировалась по ФК согласно

ССС. ФК СтСт распределились следующим образом: ФК II – 51 пациент (60,0%); ФК III – 34 пациент (40,0%). 40 пациентов (47,1%) перенесли реваскуляризацию миокарда, из которых 9 пациентов – АКШ (10,6%) и 31 пациент (36,5%) – ЧКВ (ангиопластика и/или стентирование КА). У 25 пациентов (29,4%) диагностирован СД-2 типа, у 17 пациентов – ПА (20%). Кроме того, 7 пациентов (8,2%) в анамнезе перенесли ТИА, и 6 пациентов (7,1%) – ОНМК.

Общая частота курения составляла 27,1% - 23 пациента мужского пола. Средний показатель ИК у всех обследуемых составил  $2,1 \pm 7,04$  пачка/лет; у мужчин –  $14,1 \pm 5,0$  пачка/лет, тогда как женщины с ИБС и АГ, включённые в исследование, были некурящими.

Доля больных с избыточной массой тела и ожирением составила 69,4% (59 пациентов). Также среди женщин данной когорты распространённость избыточной массы тела и ожирения была выше на 5,4%, чем у мужчин, однако различия носили недостоверный характер ( $\chi^2=1,28$ ,  $p=0,50$ ).

Показатель ОХ более 180 мг/дл был выявлен у 76,5% (65 пациентов), из них 30 мужчин и 35 женщин. Среднее значение СКФ соответствовало 3а стадии ХБП по K/DOQI -  $58,9 \pm 6,7$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, которая достоверно ниже у пациентов мужского пола -  $56,1 \pm 7,0$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ( $p<0,05$ ), чем у женщин. ЛПИ соответствовал нижней границе нормы -  $0,93 \pm 0,10$ , который у мужчин (ЛПИ= $0,88 \pm 0,13$ ) был достоверно ниже, чем у женщин (ЛПИ= $0,97 \pm 0,13$ ,  $p<0,05$ ).

Морфофункциональные параметры ЭхоКГ и сонографии СА больных с ИБС и АГ представлены в таблице 7.

Таблица 7

**Показатели ЭхоКГ и сонографии СА у больных ИБС**

<b>Показатель</b>	<b>Больные с ИБС и АГ, n=85</b>
ТМЖП, мм	$12,7 \pm 1,3$
ТЗСЛЖ, мм	$12,6 \pm 1,2$
КДР, мм	$53,6 \pm 5,9$
КСР, мм	$35,7 \pm 5,6$
ФВ, %	$59,2 \pm 5,7$

Зоны гипокинеза в ЛЖ	17 (20%)
Зоны акинеза в ЛЖ	6 (7,1%)
Аневризма ЛЖ	3 (3,5%)
иММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	125,1±11,7
ЛП, мм	35,2±4,6
Наличие АСБ в сонных артериях (%)	39 (45,8%)
ТКИМ, мм	1,07±0,13
% стеноза в сонных артериях	33,6±9,1

Среди обследованных больных отмечались признаки ГЛЖ: увеличение значений ТМЖП - 12,7±1,3 мм, ТЗСЛЖ - 12,6±1,2 мм и иММЛЖ - 125,1±11,7 г/м<sup>2</sup>. Систолическая функция ЛЖ была сохранной: среднее значение ФВ соответствовало параметрам нормы - 59,2±5,7%. Такие показатели как КДР, КСР и ЛП определялись в пределах нормы. У 27,1% (23 пациентов) выявлены нарушения локальной сократимости ЛЖ: у 17 пациентов (20%) обнаружены зоны гипокинеза сегментов ЛЖ; у 6 пациентов (7,1%) – акинез сегментов ЛЖ. У 3 пациентов (3,5%) обнаружена аневризма ЛЖ. По данным сонографии СА у 45,8% (39 больных) определялись АСБ, среднее значение стенозирования которых соответствовало 33,6±9,1%.

Группы лекарственных средств, назначенных пациентам с ИБС и АГ, указаны в таблице 8.

Таблица 8

**Медикаментозная терапия больных ИБС и АГ**

<b>Название группы ЛС</b>	<b>Больные ИБС и АГ, n=85</b>
Антиагреганты	85 (100%)
Статины	85 (100%)
β-блокаторы	57 (67,1%)
иАПФ	51 (60%)
Сартаны	34 (40%)
БКК	33 (38,8%)
Нитраты пролонгированного действия	26 (30,6%)
Триметазидин	6 (7,1%)
Спиронолактон	38 (44,8%)
Диуретики	21 (24,7%)

Пациенты с ИБС и АГ, включённые в исследование, характеризовались наличием таких ФР как избыточная масса тела, курение, ГХС, среди которых достоверные гендерные различия не были обнаружены. АГ предшествовала дебюту ИБС как у мужчин, так и у женщин: стаж АГ –  $12,7 \pm 4,9$  лет, стаж ИБС –  $8,4 \pm 3,1$  лет ( $p < 0,05$ ). Максимальная продолжительность АГ была у пациентов мужского пола –  $15,6 \pm 4,3$  лет, что на 5,5 лет больше, чем у женщин ( $p < 0,001$ ). По данным ЭхоКГ у пациентов отмечались ГЛЖ, сохранная систолическая функция ЛЖ (среднее значение ФВ –  $59,2 \pm 5,7\%$ ), а также у 27,1% (23 пациента) выявлены нарушения локальной сократимости ЛЖ (гипо- или акинез). Сонографическое исследование СА обнаружило у 45,8% АСБ со средним значением стеноза  $33,6 \pm 9,1\%$ .

### **2.1.3. Сравнительная характеристика основных факторов риска у больных ИБС и ИБС/АГ**

Сравнительная характеристика проводилась у 133 пациентов, проходивших стационарное лечение в лаборатории ИБС РСНПМЦК за период 2015-2019 гг. Средний возраст больных составил  $62,5 \pm 6,9$  лет. Из них было 75 (56,4%) мужчин и 58 (43,6%) женщин. Пациенты распределены на 2 группы: 1 группу составили 48 пациентами с ИБС без АГ; 2 группу – 85 пациентов, у которых диагностировали и ИБС, и АГ. Ниже приводится сравнительная характеристика ФР, анамнестических и лабораторных данных (см. табл. 9).

У пациентов средний стаж ИБС составил  $7,0 \pm 3,9$  лет. Стаж АГ в данной когорте достоверно оказался больше на 3,8 лет ( $p < 0,05$ ) продолжительности ИБС, независимо от пола пациентов. Наследственная отягощённость отмечалась у 36,8% больных. 43 пациента (25%) перенесли в анамнезе ОИМ. Пациенты курировались с диагнозом «СтСт», которая классифицировалась по ФК согласно ССС. ФК СтСт распределились следующим образом: ФК II – 97 пациентов (72,9%); ФК III – 36 пациента (37,1%). 55 пациентов (41,3%) перенесли реваскуляризацию миокарда, из которых 12 пациентов – АКШ (9,0%) и 43 пациента (32,3%) – ЧКВ (ангиопластика и/или стентирование КА). У 33 пациентов (24,8%) диагностирован СД 2 типа, у 19 пациентов – ПА (14,3%).

Кроме того, 8 пациентов (6,0%) в анамнезе перенесли ТИА, и 7 пациентов (5,3%) – ОНМК.

Общая частота курения составляла 32,3% - 43 пациентов. Средний показатель ИК у всех обследуемых составил  $2,14 \pm 6,3$  пачка/лет, у мужчин –  $12,1 \pm 5,1$  пачка/лет, у женщины -  $0,012 \pm 0,0$  пачка/лет.

Доля больных с избыточной массой тела и ожирением составила 69,2% (92 пациентов). Также среди женщин данной когорты распространённость избыточной массы тела и ожирения была выше на 8,8%, чем у мужчин, ( $\chi^2=2,58$ ,  $p<0,05$ ).

Показатель ОХ более 180 мг/дл был выявлен у 76,7% (102 пациентов), из них 58 мужчин и 44 женщины. Среднее значение СКФ соответствовало 2 стадии ХБП по К/DOQI –  $65,1 \pm 11,5$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, которая не имела достоверных гендерных различий. ЛПИ соответствовал нижней границе нормы -  $0,97 \pm 0,15$ , который у мужчин (ЛПИ= $0,95 \pm 0,14$ ) был достоверно ниже, чем у женщин (ЛПИ= $1,01 \pm 0,19$ ,  $p<0,05$ ).

Таблица 9

## Данные обследованных больных

Показатель	Общая когорта			I группа			II группа		
	n=133	M, n=75	Ж, n=58	n=48	M, n=33	Ж, n=15	n=85	M, n=42	Ж, n=43
Возраст, лет	62,5±6,9	62,2±7,2	63,25±8,2	62,03±7,84	61,43±6,7	62,5±8,1	63,08±8,51	63,01±7,5	64,0±8,8
Стаж ИБС	7,0±3,9	7,1±2,9	7,0±3,2	6,2±3,3	6,6±2,1	6,4±1,4	8,4±3,1	8,1±2,1	8,8±3,4
Стаж АГ	10,8±4,2	12,0±4,1	9,7±3,7	—	—	—	12,7±4,9	15,6±4,3	10,1±3,2
Наличие ИБС или АГ у родственников первой степени родства	49 (36,8%)	30 (40%)	19 (32,8%)	17 (37,8%)	12 (36,4%)	5 (33,3%)	32 (37,6%)	18 (42,8%)	14 (32,6%)
ПИКС в анамнезе	43 (32,3%)	32 (42,7%)	11 (19,0%)	22 (45,8%)	20 (60,6%)	2 (13,3%)	21 (24,7%)	12 (28,6%)	9 (20,9%)
Стекардия напряжения:									
ФК II по ССС	97 (72,9%)	56 (74,7%)	41 (70,7%)	46 (95,8%)	32 (97,0%)	14 (93,3%)	51 (60,0%)	24 (57,1%)	27 (62,8%)
ФК III по ССС	36 (21,1%)	19 (25,3%)	17 (29,3%)	2 (4,2%)	1 (3,0%)	1 (6,7%)	34 (40,0%)	18 (42,9%)	16 (31,9%)
ЧКВ в анамнезе	43 (32,3%)	27 (36,0%)	16 (27,6%)	12 (25%)	10 (30,3%)	2 (13,3%)	31 (36,5%)	17 (30,3%)	14 (13,3%)
АКШ в анамнезе	12 (9,0%)	11 (14,7%)	1 (1,7%)	3 (6,3%)	3 (9,1%)	—	9 (10,6%)	8 (19,0%)	1 (2,3%)
ТИА в анамнезе	8 (6,0%)	4 (5,3%)	4 (6,9%)	1 (2,1%)	1 (3,0%)	—	7 (8,2%)	3 (7,1%)	4 (9,3%)
ОНМК в анамнезе	7 (5,3%)	3 (4,0%)	4 (6,9%)	1 (2,1%)	1 (3,0%)	—	6 (7,1%)	2 (4,8%)	4 (9,3%)
ПА	19 (14,3%)	17 (22,3%)	2 (3,4%)	2 (4,2%)	2 (6,1%)	—	17 (20%)	15 (35,7%)	2 (4,7%)
СД 2 типа	33 (24,8%)	16 (15,8%)	17 (29,3%)	8 (16,7%)	6 (18,2%)	2 (13,3%)	25 (29,4%)	10 (23,8%)	15 (34,9%)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,4,0±4,8	28,1±4,3	29,8±4,8*	28,3±4,9	28,4±4,5	28,8±6,4	27,4±5,1	26,2±3,1	28,9±4,7
Избыточная масса тела (ожирение)	92 (69,2%)	49 (65,3%)	43* (74,1%)	33 (68,8%)	21 (63,3%)	12 (80%)	59 (69,4%)	28 (66,7%)	31 (72,1%)
Окружность талии, см	84,1±10,3	84,8±11,2	84,1±12,1	82,9±14,6	84,1±10,7	82,2±12,6	83,0±12,0	84,9±11,2	81,7±11,1
ИК, пачка/лет	2,14±6,3	12,1±5,1	0,012±0,0	1,8±6,04	9,6±4,7	0,67±0,0	2,1±7,04	14,1±5,0	—
Курение	43 (32,3%)	42 (56,0%)	1 (1,7%)	20 (41,7%)	19 (57,6%)	1 (6,7%)	23 (27,1%)	23 (54,8%)	—
Гликемия натощак, ммоль/л	5,3±0,4	5,2±0,3	5,4±0,6	5,7±2,3	5,5±2,7	5,8±2,7	5,8±1,7	5,5±1,2	5,9±2,1
ОХ, мг/дл	215,2±47,5	219,8±42,6	210,9±42,6	208,6±45,5	211,1±41,8	205,9±22,5	237,2±98,6	250,1±115,8	230,9±86,0

ТГ, мг/дл	161,4±55,0	152,6±40,2	171,3±68,3	169,0±61,3	161,1±63,0	188,7±50,8	163,7±76,0	143,7±58,5	184,0±112,7
ХС ЛПВП, мг/дл	37,2±7,1	37,8±6,9	38,0±6,5	38,5±8,7	37,3±7,1	40,1±6,8	37,4±11,0	36,1±11,1	38,2±9,8
ХС ЛПОНП, мг/дл	32,4±5,3	30,7±4,7	35,3±7,2	33,1±6,9	31,9±5,8	37,1±6,9	33,0±4,7	28,7±5,8	36,6±11,7
ХС ЛПНП, мг/дл	144,9±36,7	152,4±29,0	138,3±40,2	138,1±11,4	140,6±18,0	129,6±24,6	162,6±90,6	169,1±89,2	155,5±81,7
ГХС**	102 (76,7%)	58 (77,3)	44 (75,8%)	37 (77,1%)	28 (85,7%)	9 (60%)	65 (76,5%)	30 (71,4%)	35 (81,4%)
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> по MDRD	65,1±11,5	64,3±10,9	66,2±9,4	70,2±16,0	71,3±14,8	68,7±11,2	58,9±6,7	56,1±7,0	60,9±8,3
ЛПИ	0,97±0,15	0,95±0,14	1,01±0,19	0,98±0,17	0,91±0,11	1,02±0,14	0,93±0,10	0,88±0,13	0,97±0,13

Примечание: \* -  $p < 0,05$  значение достоверности указано между пациентами мужского и женского полов; \*\* - ГХС считалось значение ОХ более 180 мг/дл.

Морфофункциональные параметры ЭхоКГ и сонографии СА больных ИБС и ИБС/АГ представлены в таблице 10.

Таблица 10

**Показатели ЭхоКГ и сонографии сонных артерий у больных ИБС и ИБС/АГ**

<b>Показатель</b>	<b>Общая когорта больных, n=133</b>	<b>II группа, n=48</b>	<b>III группа, n=85</b>
ТМЖП, мм	12,0±1,2	10,7±1,8	12,7±1,3
ТЗСЛЖ, мм	11,8±1,11	10,4±1,4	12,6±1,2
КДР, мм	51,1±6,0	53,9±6,8	53,6±5,9
КСР, мм	36,7±6,3	38,9±8,9	35,7±5,6
ФВ, %	57,9±6,1	55,7±7,3	59,2±5,7
Зоны гипокинеза в ЛЖ	32 (24,1%)	15 (31,3%)	17 (20%)
Зоны акинеза в ЛЖ	9 (6,8%)	3 (6,3%)	6 (7,1%)
Аневризма ЛЖ	4 (5,3%)	1 (2,1%)	3 (3,5%)
иММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	117,8±13,2	103,3±7,6	125,1±11,7
ЛП, мм	35,6±5,2	36,9±6,5	35,2±4,6
Наличие АСБ в сонных артериях (%)	58 (43,6%)	19 (39,6%)	39 (45,8%)
ТКИМ, мм	1,0±0,13	0,99±0,12	1,07±0,13
% стеноза в сонных артериях	24,6±12,6	27,4±10,2	33,6±9,1

Среди обследованных больных отмечались признаки ГЛЖ: увеличение значений ТМЖП - 12,0±1,2 мм, ТЗСЛЖ - 11,8±1,11 мм и иММЛЖ - 117,8±13,2 г/м<sup>2</sup>. Систолическая функция ЛЖ была сохранной: среднее значение ФВ соответствовало параметрам нормы - 57,9±6,1%. Такие показатели как КДР, КСР и ЛП определялись в пределах нормы. У 30,9% (41 пациентов) выявлены нарушения локальной сократимости ЛЖ: у 32 пациентов (24,1%) обнаружены зоны гипокинеза сегментов ЛЖ; у 9 пациентов (6,8%) – акинез сегментов ЛЖ. У 4 пациентов (5,3%) обнаружена аневризма ЛЖ. По данным сонографии СА у 43,6% (58 больных) определялись АСБ, среднее значение стенозирования которых соответствовало 24,6±12,6%.

В общую когорту больных были включены пациенты с ИБС и ИБС/АГ. Они характеризовались наличием таких ФР как избыточная масса тела, курение, ГХС

и гипергликемия, причём достоверные гендерные различия были обнаружены по таким показателям как ИМТ (у женщин во всех случаях), ХС ЛПНП и курение в III группе больных мужского пола ( $p < 0,05$ ). АГ предшествовала дебюту ИБС как у мужчин, так и у женщин: стаж АГ –  $10,8 \pm 4,2$  лет, стаж ИБС –  $7,0 \pm 3,9$  лет ( $p < 0,05$ ). По данным ЭхоКГ у пациентов отмечались ГЛЖ, сохраняющая систолическая функция ЛЖ (среднее значение ФВ -  $57,9 \pm 6,1\%$ ), а также у 41 пациента (30,9%) выявлены нарушения локальной сократимости ЛЖ (гипо- или акинез). Сонографическое исследование СА обнаружило у 43,6% (58 больных) АСБ со средним значением стеноза  $24,6 \pm 12,6\%$ .

#### 2.1.4. Результаты аппланационной тонометрии у пациентов с ИБС

В группу ИБС вошли 133 пациента в возрасте от 40 до 70 лет (средний возраст  $62,5 \pm 6,9$  лет), среди которых у 85 диагностирована АГ. Из них 75 мужчин и 58 женщин. С помощью аппланационной тонометрии на аппарате SphygmoCor (AtCor Medical, Австралия) определены уровни периферического и центрального уровней АД, контролем служили 25 практически здоровых человек того же возраста.

Нами проанализированы показатели центрального (аортального) и периферического АД у больных ИБС. Данные представлены в таблице 11.

Таблица 11

#### Исходные средние показатели центрального (аортального) и периферического артериального давления у пациентов с ИБС

Показатели	Группа контроля (n=25)	ИБС (n=133)	F	p
Возраст, лет	$61,7 \pm 6,6$	$62,5 \pm 6,9$	1,2	0,092
пСАД, мм рт. ст.	$118,4 \pm 10,6$	$133,2 \pm 11,0$	3,7	0,005
пДАД, мм рт. ст.	$74,6 \pm 8,2$	$80,8 \pm 12,9$	2,5	0,543
пПД, мм рт. ст.	$43,8 \pm 6,9$	$52,8 \pm 16,3$	2,5	0,084
цСАД, мм рт. ст.	$110,9 \pm 11,0$	$121,5 \pm 20,2$	3,3	0,013
цДАД, мм рт. ст.	$82,6 \pm 8,2$	$81,7 \pm 13,0$	2,6	0,552
цПД, мм рт. ст.	$28,3 \pm 6,3$	$39,8 \pm 14,6$	4,9	0,003
АА, мм рт. ст.	$5,4 \pm 4,4$	$12,8 \pm 7,7$	3,9	0,038

СРПВ, м/с	8,1±1,2	11,7±2,3	4,2	0,021
AIx, %	5,6±1,5	31,4±8,6	5,3	0,0001
AIx@HR75, %	7,93±1,9	22,04±5,0	4,6	0,0041

Из таблицы видно, что при ИБС по сравнению с группой контроля существенно выше были величины периферического и центрального АД. В большей степени было увеличено САД, ПД, СРПВ и показатели, характеризующие аугментацию ПВ.

Нами изучено влияние ведущего ФР – возраста, на показатели центральной гемодинамики у больных ИБС (см. табл. 12).

Таблица 12

**Показатели аппланационной тонометрии в зависимости от возраста у пациентов с ИБС**

Показатели	от 40 до 55 лет (n=49)	от 56 до 70 лет (n=84)	F	p
пСАД, мм рт. ст.	128,9±20,3	137,2±20,9	1,02	0,006
пДАД, мм рт. ст.	84,3±13,1	83,2±12,7	1,10	0,337
пПД, мм рт. ст.	44,6±15,3	54,0±15,9	1,02	0,000
цСАД, мм рт. ст.	117,5±19,5	125,4±20,2	1,03	0,004
цДАД, мм рт. ст.	85,3±13,2	84,2±12,8	1,10	0,315
цПД, мм рт. ст.	32,1 ± 13,5	41,2±14,3	1,09	0,0001
АА, мм рт. ст.	9,5±3,0	14,2±4,6	1,14	0,0001
СРПВ, м/с	10,5±3,4	12,9±2,6	1,53	0,0001
AIx, %	24,8±5,8	39,8±9,2	1,2	0,002
AIx@HR75, %	12,6±5,9	19,6±5,9	1,2	0,006

Из полученных данных видно, что в старшей возрастной группе, по сравнению с более молодыми пациентами, достоверно выше уровни центрального и периферического ПД, центрального и периферического САД, АА и СРПВ.

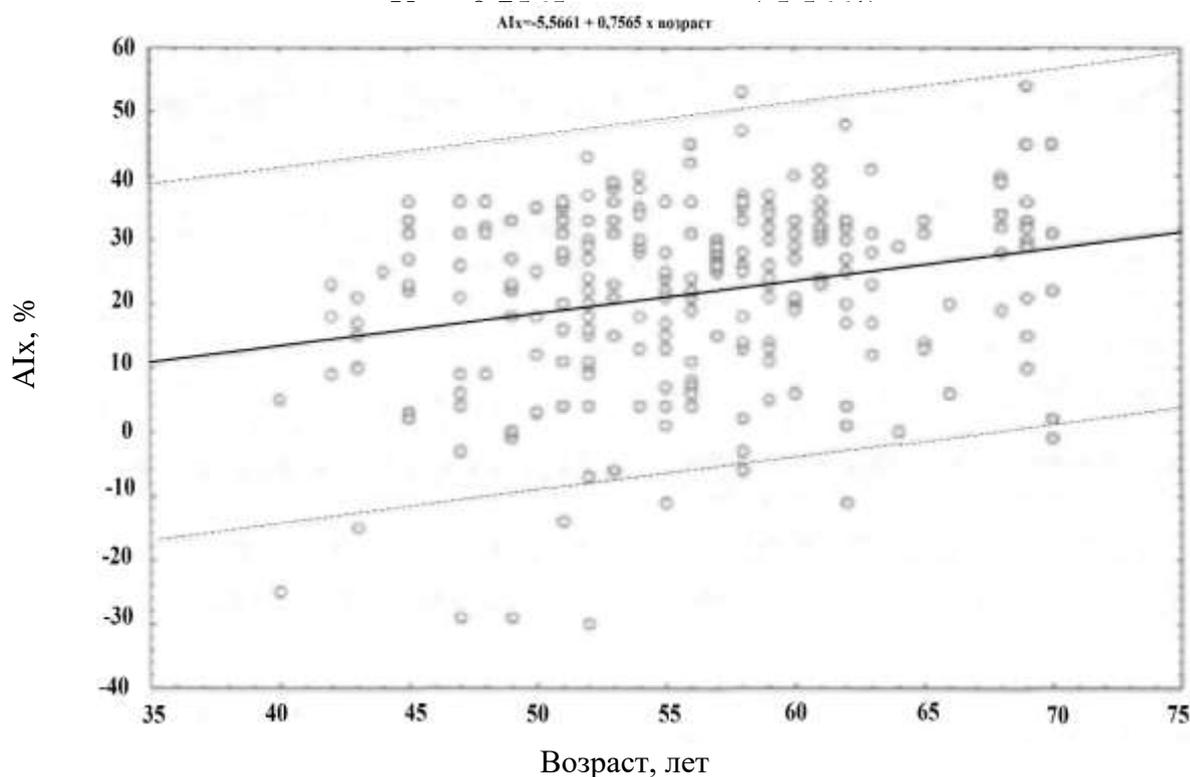
По данным линейного регрессионного анализа (см. рис. 1-2), увеличение возраста на 1 год в группе пациентов ИБС приводит к повышению цСАД на 0,6

мм рт. ст. ( $Y_{\text{цСАД}} = 0,5554 \times \text{возраст} + 90,4228$ ), цПД на 0,8 мм рт. ст. ( $Y_{\text{цПД}} = 0,7565 \times \text{возраст} + (-5,5661)$ ), АІх увеличивается на 0,9 % ( $Y_{\text{АІх}} = 0,869 \times \text{возраст} + 82,7809$ ), СРПВ в аорте на 0,4 м/с ( $Y_{\text{СРПВ}} = 0,3723 \times \text{возраст} + (-11,8548)$ ), показатель АА на 0,5 мм рт. ст. ( $Y_{\text{АА}} = 0,5197 \times \text{возраст} + (-7,4889)$ ).

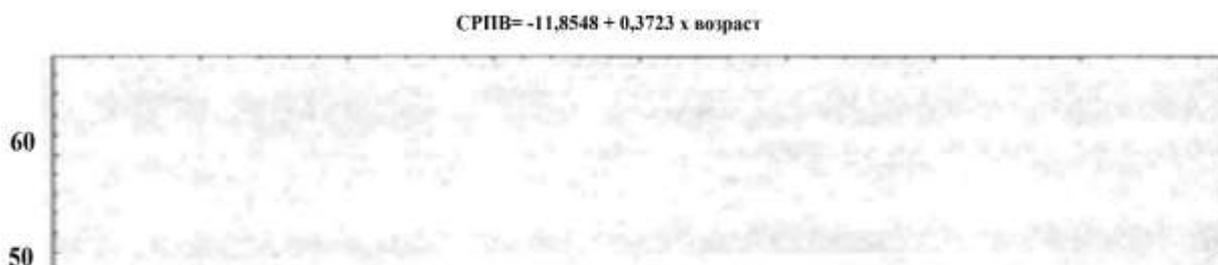
Изучено влияние гендерных особенностей на уровни АД и показатели жёсткости магистральных сосудов у больных ИБС. Данные представлены в таблице 13.

Из полученных результатов видно, что параметры жёсткости и цГД были несколько выше у мужчин, но разница была не достоверна ( $p > 0,05$ ).

Кроме того, проведён анализ показателей цГД и периферического АД у больных ИБС с/без АГ (см. табл. 14).



**Рисунок 1. Линейная регрессионная зависимость индекса аугментации (АІх) от возраста**



Возраст, лет

**Рисунок 2. Линейная регрессионная зависимость СРПВ от возраста**

Как видно из таблицы 13, параметры цГД и жёсткости сосудов у больных имеют большее значение, чем референтные значения у практически здоровых людей (см. табл. 2.1.11). Достоверные различия обнаружены по всем показателям ГД и жёсткости сосудистой стенки, что указаны в таблице 3.1.12: пСАД ( $p=0,022$ ), пДАД ( $p=0,0043$ ), пПД ( $p=0,023$ ), цСАД ( $p=0,028$ ), цДАД ( $p=0,0452$ ), цПД ( $p=0,013$ ), АА ( $p=0,018$ ), АІх ( $p=0,041$ ), АІх@HR75 ( $p=0,0027$ ), чем у больных ИБС без АГ. Максимальные значения показателей цГД и жёсткости сосудов отмечались в группе больных ИБС/АГ: пСАД –  $156,9 \pm 14,8$  мм рт. ст., пДАД –  $92,2 \pm 13,4$  мм рт. ст., пПД –  $64,7 \pm 10,6$  мм рт. ст., цСАД –  $147,6 \pm 15,2$  мм рт. ст., цДАД –  $91,5 \pm 12,9$  мм рт. ст., цПД –  $56,3 \pm 8,8$  мм рт. ст., АА –  $16,8 \pm 6,4$  мм рт. ст., АІх –  $35,7 \pm 14,4\%$ , АІх@HR75 –  $32,2 \pm 18,6\%$ . По значениям СРПВ у обследованных больных ИБС и ИБС/АГ, вошедших в настоящее исследование, обнаружено достоверное различие ( $p=0,031$ ). СРПВ у больных ИБС/АГ была на  $0,7$  м/с выше, чем у больных ИБС без АГ.

Таблица 13

**Показатели аппланационной тонометрии у мужчин и женщин с ИБС**

Показатели	Мужчины (n=75)	Женщины (n=58)	F	p
Возраст, лет	61,3±6,7	64,3±7,3	1,2	0,076
пСАД, мм рт. ст.	132,5±21,7	135,0±19,0	1,3	0,390
пДАД, мм рт. ст.	83,7±12,8	83,8±13,3	1,1	0,953
пПД, мм рт. ст.	48,7±16,4	51,2±15,8	1,1	0,287
цСАД, мм рт. ст.	120,8±21,1	123,6±17,6	1,4	0,325
цДАД, мм рт. ст.	84,7±12,9	84,8±13,4	1,1	0,937
цПД, мм рт. ст.	36,1±15,0	38,7±13,6	1,2	0,197
АА, мм рт. ст.	8,6±7,7	10,0±7,6	1,0	0,187
СРПВ, м/с	11,9±3,11	11,2±4,1	1,1	0,084
AIx, %	34,8±6,4	28,8±9,9	1,1	0,126
AIx@HR75, %	25,8±5,6	21,1±6,6	1,4	0,791

Таблица 14

**Средние показатели центрального (аортального) и периферического артериального давления у пациентов с ИБС и ИБС/АГ**

Показатели	ИБС (n=48)	ИБС/АГ (n=85)	p
Возраст, лет	62,5±6,9	63,08±8,51	0,19
пСАД, мм рт. ст.	135,2±21,0	156,9±14,0	0,022
пДАД, мм рт. ст.	84,8±12,9	92,2±13,4	0,0043
пПД, мм рт. ст.	50,7±16,3	64,7±10,6	0,023
цСАД, мм рт. ст.	126,5±20,2	147,6±15,2	0,028
цДАД, мм рт. ст.	83,8±13,0	91,5±12,9	0,0452
цПД, мм рт. ст.	42,7±14,6	56,3±8,8	0,013
АА, мм рт. ст.	12,0±7,7	16,8±6,4	0,018
СРПВ, м/с	11,9±2,3	12,8±3,1	0,031
AIx, %	30,7±8,6	35,7±14,4	0,041
AIx@HR75, %	21,11±5,0	32,2±18,6	0,0027

У больных ИБС по сравнению с группой контроля существенно выше величины периферического и центрального АД: в большей степени увеличено САД, ПД, СРПВ и показатели, характеризующие аугментацию пульсовой волны. Максимальные значения регистрировались у больных ИБС мужского пола, однако различия параметров не оказались достоверными ( $p>0,05$ ).

Значения пСАД, пПД, цСАД, цПД,  $AIx@HR75$  у больных ИБС/АГ были достоверно выше, чем у больных с изолированной ИБС ( $p<0,05$ ). Максимальные значения показателей цГД (цСАД, цПД, АА,  $AIx$ ,  $AIx@HR75$ ) и жёсткости сосудов (СРПВ) отмечались в группе больных ИБС/АГ ( $p<0,05$ ).

### **2.1.5. Взаимосвязь показателей аппланационной тонометрии с результатами диагностической КАГ**

У 133 больных ИБС в возрасте от 40 до 70 лет (средний возраст  $62,5\pm 6,9$  лет) проведено сравнение результатов аппланационной тонометрии со степенью поражения коронарных артерий атеросклерозом по данным КАГ.

Все пациенты были разделены по группам, в зависимости от количества поражённых КА. Первую группу составили 19 человек, из них 12 мужчин и 7 женщин, (средний возраст составил  $59,7\pm 7,8$  лет) без гемодинамически значимого поражения КА. Во вторую группу было включено 55 человек (31 мужчина и 24 женщины), средний возраст –  $62,0\pm 6,0$  лет с поражением гемодинамически значимыми одной или двух КА. В третью вошли 59 пациентов с поражением 3-х и более КА, средний возраст –  $65,2\pm 7,5$  лет, из них 37 мужчин и 22 женщины.

В таблице 2.1.13 представлены результаты аппланационной тонометрии - показатели периферического и центрального (аортального) АД у обследованных нами пациентов в зависимости от количества поражённых КА атеросклеротическим процессом.

Как видно из полученных данных (см. табл. 15), при увеличении степени атеросклеротического поражения в КА уровень САД не изменяется, а уровень ДАД имеет тенденцию к снижению. С увеличением степени атеросклеротического поражения в КА статистически значимо увеличиваются величины периферического и центрального ПД,  $AIx$ ,  $AIx@HR75$  и СРПВ, что свидетельствует о более выраженном развитии у них атеросклеротического процесса. Важно отметить, что при увеличении степени поражения КА, увеличиваются показатели, характеризующие аугментацию цПД и жёсткости сосудистой стенки.

Нами было проанализированы особенности центральной ГД у пациентов с различным количеством поражённых КА в различных возрастных группах. Данные приведены в таблицах 16 и 17.

Как видно из полученных результатов, с увеличением количества поражённых КА в возрасте от 40 до 55 лет достоверно увеличиваются: АА, показатель АІх, периферическое и центральное ПД и СРПВ ( $p < 0,05$ ). В старшей возрастной группе при увеличении возраста достоверно увеличиваются центральное давление, АІх, АА, пПД, цПД и СРПВ. При сопоставлении возрастных групп в зависимости от степени поражения КА, обнаружено, что максимальные значения цСАД –  $140,4 \pm 13,0$  мм рт. ст. ( $p = 0,015$ ), цПД –  $55,8 \pm 9,1$  мм рт. ст. ( $p = 0,001$ ), АІх –  $44,4 \pm 9,0\%$  ( $p = 0,025$ ), АІх@HR75 –  $22,9 \pm 3,8\%$  ( $p = 0,031$ ) и СРПВ –  $15,7 \pm 3,8$  м/с ( $p = 0,015$ ) обнаружены в старшей возрастной группе с 3-х сосудистыми атеросклеротическим поражением КА. В группе пациентов от 55 до 70 лет с 3-х сосудистым поражением КА значение СРПВ было на 4,8 м/с больше, чем у пациентов от 40 до 55 лет с аналогичным поражением КА ( $p = 0,0051$ ) (см. на рис. 3 и 4).

## Показатели аппланационной тонометрии у больных ИБС с различным количеством поражённых КА

Показатели	Группа контроля, n=25	Без поражения КА, n=19	1-2 сосудистое поражение КА, n=55	3 и более сосудистое поражение КА, n=59	F	p
Возраст, лет	61,7±6,6	59,7±7,8	62,0±6,0	65,2±7,5	9,08	0,000
пСАД, мм рт. ст.	120,4±10,6	125,9±5,6	136,7±15,9	140,8±12,5	1,00	0,412
пДАД, мм рт. ст.	81,6±8,2	83,3±10,0	82,2±10,8	83,8±9,9	0,67	0,617
пПД, мм рт. ст.	38,8±6,9	42,6±6,8	54,5±6,9	57,1±15,4	4,63	0,002
цСАД, мм рт. ст.	110,9±11,0	120,2±11,7	125,3±16,1	120,4±12,3	0,71	0,587
цДАД, мм рт. ст.	82,6±8,2	80,3±10,1	80,2±10,7	78,5±9,9	0,76	0,556
цПД, мм рт. ст.	28,3±6,3	39,9±10,4	45,1±7,4	41,9±12,8	4,3	0,005
АА, мм рт. ст.	5,4±4,4	10,4±2,6	14,4±2,0	14,3±2,1	0,56	0,28
СРПВ, м/с	8,1±1,2	10,5±1,1	12,2±16,6	13,1±0,8	5,8	0,0012
АІх, %	5,6±1,5	20,2±3,5	36,5±6,0	40,1±7,0	6,5	0,00001
АІх@HR75, %	7,93±1,9	13,2±4,5	24,6±6,9	31,7±4,1	3,4	0,023

Таблица 16

**Показатели аппланационной тонометрии у больных ИБС с различным количеством поражённых КА в возрасте от 40 до 55 лет**

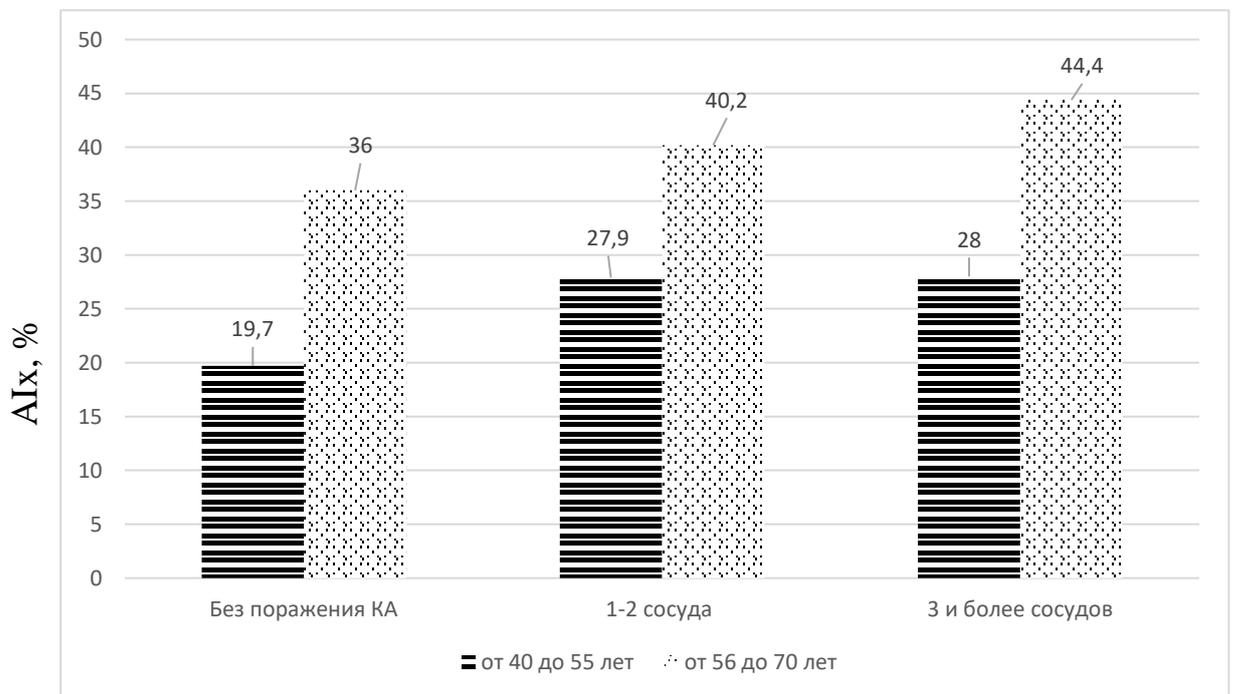
Показатели	Без поражения сосудов, n=16	1-2 сосуда n=27	3 и более сосудов n=4	p
Возраст, лет	49,4±3,7	51,2±2,9	54,2±4,4	0,635
пСАД, мм рт. ст.	124,3±11,0	129,2±12,2	126,1±11,3	0,987
пДАД, мм рт ст	79,9±10,1	80,9±11,6	80,9±9,3	0,934
пПД, мм рт ст.	44,4±6,2	48,3±6,9	45,2±12,2	0,047
цСАД, мм рт ст.	119,5±11,8	112,9±15,2	114,1 ±11,6	0,171
цДАД, мм рт. ст	81,1±10,5	81,7±11,5	81,4±9,4	0,192
цПД, мм рт ст	38,4±7,4	31,2±6,2	32,7±6,5	0,045
АА, мм рт. ст	8,8±1,4	9,5±3,8	10,2±2,4	0,134
СРПВ, м/с	9,5±1,2	10,3±1,7	10,9±1,1	0,035
AIx, %	19,7±4,0	27,9 ±5,0	28,0±5,3	0,028
AIx@HR75	11,6±3,2	14,8±1,8	14,2±2,4	0,031

Таблица 17

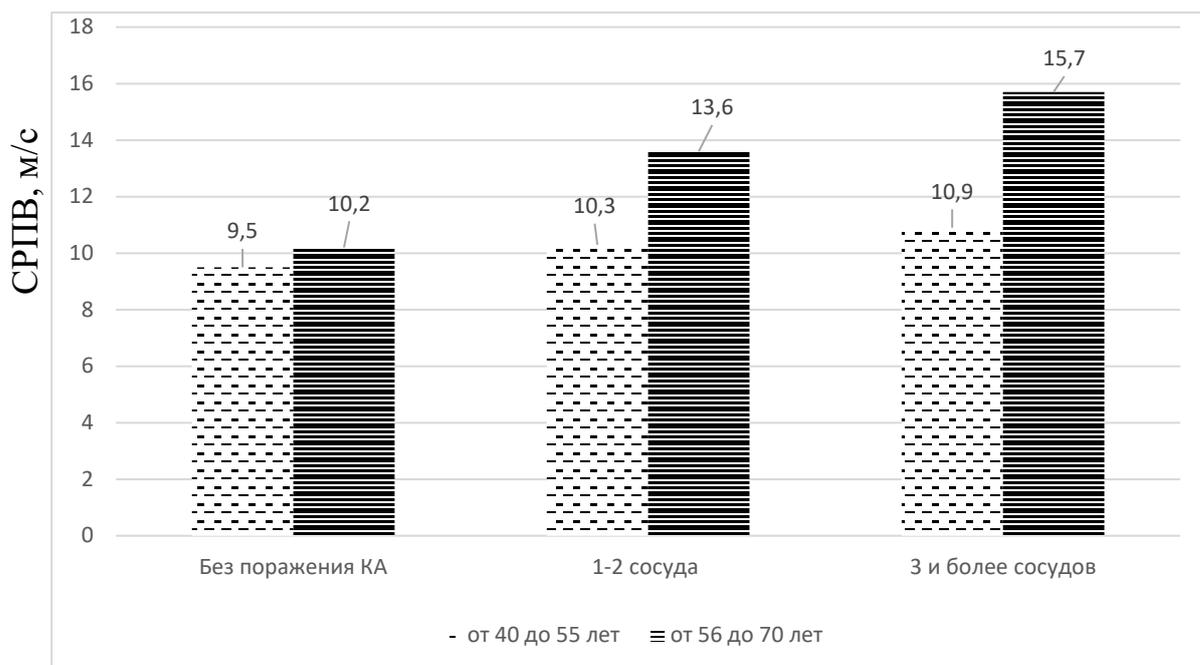
**Показатели аппланационной тонометрии у больных ИБС с различным количеством поражённых КА в возрасте от 56 до 70 лет**

Показатели	Без поражения сосудов, n=14	1-2 сосуда n=15	3 и более сосудов n=21	p
Возраст, лет	59,6±4,4	61,4±5,2	69,8±5,5	0,035
пСАД, мм рт. ст.	132,6±11,9	139,8±18,5	142,1±13,5	0,317
пДАД, мм рт ст	80,6±10,1	80,3±10,1	85,4±9,9	0,434
пПД, мм рт ст.	52,1±7,5	59,5±7,3	56,7±8,9	0,027
цСАД, мм рт ст.	120,9±12,0	119,0±14,5	140,4±13,0	0,015
цДАД, мм рт. ст	79,5±10,1	88,4±10,1	84,6±9,8	0,987
цПД, мм рт ст	41,4±12,5	30,6±3,8	55,8±9,1	0,001
АА, мм рт. ст	10,6±2,0	15,3±3,6	20,2±2,3	0,042
СРПВ, м/с	10,2±1,5	13,6±3,1	15,7±3,8	0,0015
AIx, %	36,0±6,6	40,2±20,0	44,4±9,0	0,025
AIx@HR75	16,9±2,0	21,6±4,0	22,9±3,8	0,031

Из вышеуказанных таблиц видно, что при увеличении количества атеросклеротически изменённых КА в молодом возрасте достоверно увеличиваются АА, АІх, пПД, цПД и СРПВ ( $p < 0,05$ ), тогда как в более старшей возрастной группе эти изменения обнаружены и по показателям цГД и жёсткости сосудистой стенки. Максимальные значения цСАД, цПД, АІх, АІх@HR75 и СРПВ обнаружены в более старшей возрастной группе с 3-х сосудистым поражением коронарного русла, в частности, СРПВ было на 4,8 м/с выше у лиц старше 55 лет, чем у больных моложе 55 лет (см. на рис. 3 и 4).



**Рисунок 3. Распределение значений АІх у больных ИБС в зависимости от распространённости поражения в КА и возрастных группах**



**Рисунок 4. Распределение значений СРПВ у больных ИБС в зависимости от распространённости поражения в КА и возрастных группах**

У больных ИБС при увеличении степени поражения КА отмечено увеличение ПД, цСАД, АІх и СРПВ. Это, с одной стороны, свидетельствует о том, что увеличение этих показателей гемодинамически отражает тяжесть атеросклеротического процесса в КА, но, с другой стороны, увеличение цПД, степени аугментации (АА и АІх) и СРПВ свидетельствует об усилении повреждающего действия ПВ на сосудистую стенку и отражает увеличение степени риска ССО.

#### **§ 2.1.6. Значение параметров центральной ГД и СРПВ в течении ИБС**

Приводятся данные, основанные на анализе результатов наблюдения 133 больных ИБС, которые проходили обследование в лаборатории ИБС РСНПМЦК за период 2015-2019 гг.

На основе полученных результатов по значению СРПВ, пациенты были распределены на 2 группы: I группу составили 95 пациентов (63 мужчины и 32 женщины), у которых значения СРПВ были более 10 м/с; II группу составили 38 пациентов (12 мужчин и 26 женщин) со значениями СРПВ менее 10 м/с. Характеристика пациентов представлена в таблице 18.

Сравнительная характеристика пациентов с ИБС

Параметры	I группа, n=95	II группа, n=38	p
Мужской пол	63 (66,3)	12 (31,6)	0,012
Женский пол	32 (33,7)	26 (70,4)	0,37
Возраст, лет	66,42±7,3	59,0±6,6	0,047
Стаж ИБС	8,9±2,17	6,1±1,7	0,03
ПИКС в анамнезе	32 (33,7)	9 (23,7)	0,098
АГ	68 (71,6)	17 (44,7)	0,021
ХСН: ФК I-III по NYHA	36 (37,9)	10 (26,3)	0,074
СД 2 типа	26 (27,4)	7 (18,4)	0,056
Ожирение	71 (74,7)	21 (60,0)	0,69

Все, включённые в исследование, больные проходили обследование согласно плану, показанному на рисунке 5. Исходные клинические и лабораторные характеристики больных представлены в таблице 19 и 20.

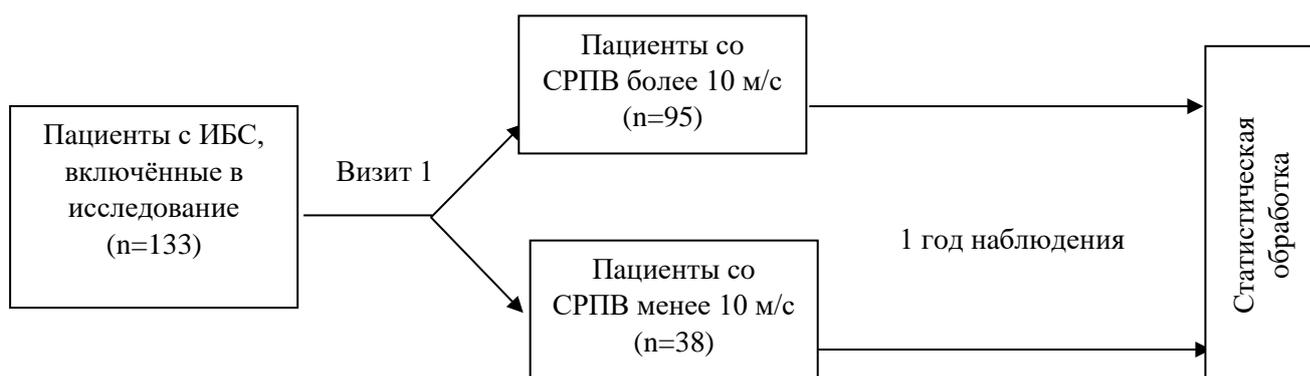


Рисунок 5. Дизайн исследования больных ИБС

Исходные параметры больных, включённых в исследование (n=133)

Параметры	I группа, n=95	II группа, n=38	p
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,2±4,9	26,6±5,4	0,047
пСАД, мм рт. ст.	135,5±10,1	130,9±11,6	0,021
пДАД, мм рт. ст.	81,3±11,8	85,9±9,8	0,17
пПД, мм рт. ст.	54,2±9,9	45,0±8,1	0,039
ЧСС	70,5±10,0	72,3±10,9	0,84

Средние значения пСАД и пПД в группе больных ИБС с нормальной СРПВ были ниже, чем у пациентов I группы ( $p < 0,05$ ). Параметры пДАД и ЧСС определялись в пределах нормы и не имели статистически значимой

достоверной разницы. Таким образом, на момент начала исследования, пациенты I группы характеризовались более высокими значениями САД и ПД, чем больные II группы, кроме того, среди них чаще встречались больные с избыточной массой тела и ожирением ( $p < 0,05$ ).

Таблица 20

**Результаты исходного биохимического исследования крови больных, включённых в исследование (n=133)**

Параметры	I группа, n=95	II группа, n=38	p
Глюкоза, ммоль/л	5,2±1,4	5,7±1,2	0,74
ОХ, мг/дл	231,5±17,4	214,3±19,7	0,027
ТГ, мг/дл	168,6±24,1	164,2±17,9	0,34
ХС ЛПВП, мг/дл	37,4±8,8	38,6±9,2	0,5
ХС ЛПОНП, мг/дл	33,6±10,2	32,5±8,1	0,4
ХС ЛПНП, мг/дл	160,2±15,5	143,5±18,2	0,017
АСТ, ЕД/л	29,6±9,7	30,5±9,1	0,4
АЛТ, ЕД/л	27,7±10,0	25,8±8,6	0,087
Креатинин, мкмоль/л	111,1±14,1	109,6±13,7	0,47
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	62,4±7,3	63,0±8,2	0,6
вчСРБ, мг/л	6,1±1,1	4,9±1,3	0,001

При оценке результатов лабораторных исследований было выявлено, что средняя концентрация ОХ, ХС ЛПНП была выше и имела достоверную разницу у больных ИБС со СРПВ более 10 м/с (см. табл. 20), по сравнению с пациентам ИБС с нормальной СРПВ ( $p < 0,05$ ).

Также статистическая значимая разница выявлена по уровню вчСРБ между обеими группами: значения вчСРБ в группе пациентов с ускоренной СРПВ было выше, чем группы больных с нормальной СРПВ ( $p < 0,05$ ). Стандартные параметры ЭхоКГ, полученные у больных обеих групп, представлены в таблице 21.

Таблица 21

**Результаты эхокардиографического исследования у больных ИБС в зависимости от СРПВ**

Параметры	I группа, n=95	II группа, n=38	p
КДР ЛЖ, мм	54,2±10,3	53,6±9,3	0,9
КСР ЛЖ, мм	36,8±8,2	37,2±7,5	0,5
ФВ, %	58,1±4,7	56,5±5,4	0,074
ТМЖП, мм	12,0±0,8	11,4±0,7	0,023
ТЗСЛЖ	11,7±1,4	11,3±1,2	0,4
иММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	118,1±24,1	110,7±28,1	0,039
ЛП, мм	37,0±8,7	36,1±9,3	0,1

При стандартном эхокардиографическом исследовании больные ИБС со СРПВ более 10 м/с характеризовались большими размерами ЛЖ и более низкими значениями ФВ, чем пациенты с нормальной СРПВ, однако параметры не имели статистически значимой достоверной разницы ( $p > 0,05$ ). Достоверная разница отмечалась по таким показателям как ТМЖП и иММЛЖ ( $p < 0,05$ ): у больных I группы вышеперечисленные показатели были выше, чем у больных II группы. Это свидетельствует о том, что у пациентов с ИБС со СРПВ более 10 м/с процесс ремоделирования ЛЖ выражен в большей степени, чем у больных ИБС со СРПВ менее 10 м/с.

Исходные результаты аппланационной тонометрии представлены в таблице 22.

Таблица 22

**Сравнительная характеристика параметров аппланационной тонометрии у больных ИБС (n=133)**

Показатели	Больные ИБС		p
	I группа, n=95	II группа, n=38	
цСАД, мм рт. ст.	133,8±17,4	110,2±19,9	0,0012
цДАД, мм рт. ст.	79,8±13,1	83,0±14,5	0,069
цПД, мм рт. ст.	54,0±10,7	27,2±6,8	0,002
АА, мм рт. ст.	16,3±5,4	9,9±2,3	0,031
СРПВ, м/с	13,8±1,1	9,5±1,09	0,0073
AIx, %	39,4±8,6	23,8±9,3	0,034
AIx@HR75, %	26,93±3,9	18,9±2,09	0,042

При оценке результатов аппланационной тонометрии у больных ИБС со СРПВ более 10 м/с отмечалось более значимое повышенное цСАД ( $p = 0,0012$ ), ниже показатели цДАД ( $p = 0,069$ ), выше значения цПД ( $p = 0,002$ ), АА

( $p=0,031$ ), АІх ( $p=0,034$ ), АІх@HR75 ( $p=0,042$ ) и СРПВ ( $p=0,0073$ ). Это свидетельствует о более значимом remodelировании сосудистой стенки аорты у больных ИБС с исходно ускоренной СРПВ, как следствие более высокого цСАД, низкого цДАД и роста цПД, по сравнению с больными ИБС с нормальной СРПВ.

Особенности течения ИБС за период наблюдения, составивший 1 год, в данной когорте больных отражены в таблице 23.

Таблица 23

**Особенности течения ишемической болезни сердца (n=133)**

Параметры	I группа, n=95	II группа, n=38	$\chi^2$	p
Стентирование КА	39 (41,0)	4 (10,5)	11,5	<0,001
АКШ	9 (9,5)	1 (2,6)	2,196	0,139
ТИА	13 (13,7)	1 (2,6)	4,41	0,036
ОНМК	6 (4,2)	—	—	—
Пароксизм ФП	11 (11,6)	—	—	—
Дестабилизация ИБС с госпитализацией	49 (51,6)	9 (23,7)	12,67	<0,001
ОИМ	5 (5,3)	—	—	—
Общее количество госпитализаций за год*	127	9	19,87	<0,001
Количество госпитализаций на 1 больного	1,34 госпитализаций на 1 больного за год	0,2 госпитализаций на 1 больного за год	—	—
Количество умерших	6 (6,3)	—	—	—

Примечание: \* - дестабилизация, хирургическая реваскуляризация, ФП, ИМ, ТИА, ОИМ, ОНМК; значения в скобках даны в процентах.

В ходе динамического годового наблюдения обнаружено, что у пациентов ИБС с ускоренной СРПВ чаще наблюдалась дестабилизация ИБС (51,6% против 23,7%,  $\chi^2=12,67$ ,  $p<0,001$ ), в 5,3% течение ИБС усугубилось инфарктом миокарда; 41,0% больным проведены ЧКВ – стентирование

( $\chi^2=11,5$ ,  $p<0,001$ ) и 9,5% пациентам выполнено АКШ ( $\chi^2=2,196$ ,  $p=0,139$ ), тогда как у пациентов с ИБС с нормальной СРПВ в 2,2 раза реже наблюдалась дестабилизация ИБС и в 4,1 раза реже проводились ЧКВ. Среди больных ИБС с ускоренной СРПВ у 11,6% больных в течение года наблюдались пароксизмы ФП, 4,2% перенесли ОНМК и 13,7% - ТИА мозга ( $\chi^2=4,41$ ,  $p=0,036$ ). Кроме того, в течение года в группе пациентов с ИБС с ускоренной СРПВ количество госпитализаций составило 127 (что соответствует 1,34 госпитализациям на одного больного за год), тогда как у пациентов с ИБС с нормальной СРПВ количество госпитализаций было в 14,1 раза меньше (9 госпитализаций за 1 год,  $\chi^2=19,87$ ,  $p<0,001$ ). Также в группе пациентов с ИБС с ускоренной СРПВ смертность за 1 год составила 6,3 на 100 больных ( $p<0,05$ ).

Проведённое исследование жёсткости магистральных артерий и параметров центральной ГД у больных ИБС показало, что при ускоренной СРПВ отмечаются более высокие показатели цСАД ( $p<0,01$ ), цПД ( $p<0,05$ ), АА ( $p<0,05$ ), АІх ( $p<0,001$ ) и АІх@HR75 ( $p<0,01$ ) по сравнению с пациентами с нормальной СРПВ. Данные результаты указывают на более выраженный процесс ремоделирования сосудистой стенки. Также среди пациентов ИБС с исходно ускоренной СРПВ, по сравнению с пациентами с нормальной СРПВ, достоверно чаще наблюдаются эпизоды обострения ИБС ( $\chi^2=12,67$ ,  $p<0,001$ ), количество госпитализаций в год ( $\chi^2=19,87$ ,  $p<0,001$ ) и процедур ЧКВ ( $\chi^2=11,5$ ,  $p<0,001$ ). Таким образом, параметры центральной ГД и СРПВ являются одним из важнейших критериев выраженности сосудистого ремоделирования и течения ИБС, что в дальнейшем должно учитываться при подборе на фоне адекватной терапии и приводить к качественно новому осмыслению вопросов диагностики и лечения таких пациентов.

## **§ 2.2. Значение показателей центрального внутриаортального давления и жёсткости магистральных артерий у больных ИБС в зависимости от степени распространённости атеросклероза**

Для изучения взаимосвязи показателей центрального внутриаортального давления и жёсткости сосудистой стенки у 133 больных ИБС (основная

группа) в зависимости от распространённости атеросклеротического поражения были сформированы 3 подгруппы: в подгруппу А включили больных с изолированным поражением КА; в подгруппу В - с бифокальным атеросклерозом: сочетанное поражение КА+СА или КА+бедренные артерии; в подгруппу С - с мультифокальным процессом, при котором выявлялось поражение в трёх бассейнах ССС: каротидные, коронарные и бедренные артерии. Каротидный атеросклероз диагностировался по данным сонографии СА. Для подтверждения ПА использовался показатель ЛПИ (при значении ЛПИ<0,9 с целью верификации ПА пациентам проводили МСКТ-ангиографию нижних конечностей).

В ходе обследования пациентов структура основной группы представлена следующим образом: подгруппа А – 34 больных (29,8%), подгруппа В – 41 больной (30,8%), подгруппа С – 58 больных (43,6%). Показатели аппланационной тонометрии изучены в каждой подгруппе отдельно и значения сопоставлены как внутри подгрупп, так и с контрольной группой (25 пациентов с исключенной сердечно-сосудистой патологией). Данные приведены в таблице 24.

Таблица 24

**Сравнительная оценка значения параметров центральной ГД и СРПВ у больных ИБС**

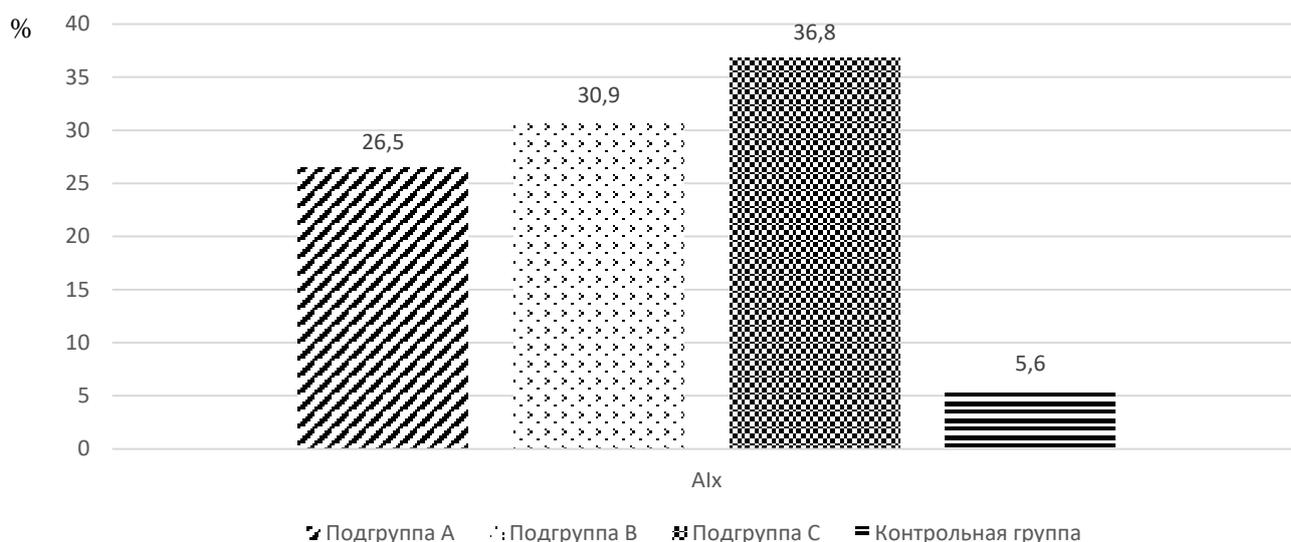
Показатели	Основная группа, n-133			Контрольная группа, n=25
	Подгруппа А, n=34	Подгруппа В, n=41	Подгруппа С, n=58	
Возраст, лет	58,6±10,0	59,7±10,4	69,2±14,7**	61,7±6,6
пСАД, мм рт. ст.	133,9±12,7	130,2±8,2	135,5±10,6 *(▲)	120,4±10,6
пДАД, мм рт. ст.	85,1±5,7	83,9±4,3	82,4±9,1	81,6±8,2
пПД, мм рт. ст.	48,8±5,9	46,3±5,7	53,1±5,7 (▲▲)	38,8±6,9
цСАД, мм рт. ст.	118,9±11,4	121,8±7,0	123,6±9,8 (▲)	110,9±11,0
цДАД, мм рт. ст.	84,2±4,3	81,6±3,8	79,3±8,1	82,6±8,2
цПД, мм рт. ст.	34,7± 9,6	40,2±5,0	44,3± 10,2*	28,3±6,3
АА, мм рт. ст.	11,6±1,1	12,7±1,3	14,1±1,2* (▲▲)	5,4±4,4
СРПВ, м/с	10,8±0,6	11,0±0,9▲	13,3±1,5** (▲▲)	8,1±1,2

AIx, %	26,5±2,9	30,9±4,3▲▲	36,8±6,4*** (▲▲)	5,6±1,5
AIx@HR 75, %	17,5±2,9	21,9±4,3▲▲	27,1±7,3*** (▲▲)	7,93±1,9

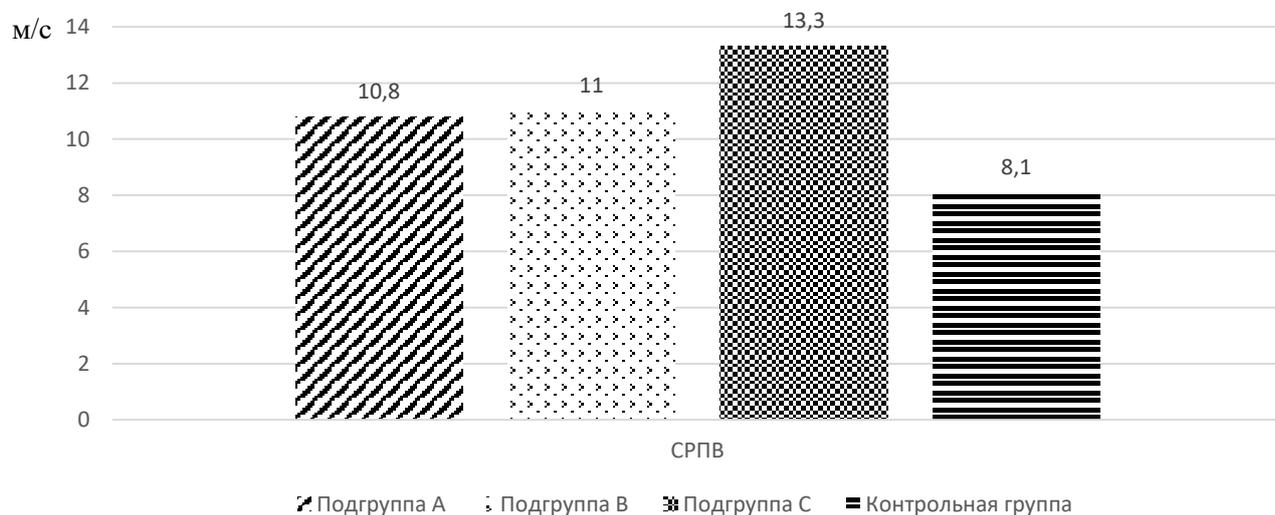
Примечание: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$  – достоверность различий подгруппы С с подгруппой А; (\*) –  $p < 0,05$  – достоверность различий подгруппы С с подгруппой В; ▲ –  $p < 0,05$ , ▲▲ –  $p < 0,01$ , - достоверность различий подгруппы В с подгруппой С; (▲) –  $p < 0,05$ , (▲▲) –  $p < 0,01$ , - достоверность различий подгруппы А с подгруппой С.

У больных с поражением 3-х бассейнов (подгруппа С), средний возраст оказался выше, чем в подгруппах А (коронарный атеросклероз,  $p < 0,01$ ) и В (бифокальный атеросклероз,  $p < 0,01$ ) и контрольной группы ( $p < 0,01$ ). При проведении внутригруппового анализа (см. табл. 24) во всех трёх подгруппах СРПВ была ускорена с максимальными значениями в подгруппе С ( $13,3 \pm 1,5$  м/с), что достоверно превышало значения данного показателя в подгруппе А ( $10,8 \pm 0,6$  м/с,  $p < 0,01$ ) и В ( $11,0 \pm 0,9$  м/с,  $p < 0,05$ ). Значение AIx также было наивысшим в подгруппе С –  $36,8 \pm 6,4\%$  относительно подгруппы А ( $26,5 \pm 2,9\%$ ,  $p < 0,001$ ), подгруппы В ( $30,9 \pm 4,3\%$ ,  $p < 0,01$ ) и контрольной группы ( $5,6 \pm 1,5\%$ ,  $p < 0,001$ ) (см. рис. 7 и 8).

При анализе вышеуказанных данных выявлено, что в группе больных ИБС расчётный возраст сосудов, измеренный на аппарате SphygmoCor (AtCor Medical, Австралия), превышал паспортный (биологический) в среднем на  $11,6 \pm 2,1$  года ( $p < 0,05$ ), тогда как в группе здоровых разница оказалась незначительной -  $0,9 \pm 0,02$  лет (см. табл. 25).



**Рисунок 7. Распределение значений AIx у больных ИБС в зависимости от распространённости атеросклероза**



**Рисунок 8. Распределение значений CRPV у больных ИБС в зависимости от распространённости атеросклероза**

Таблица 25

**Разница в сосудистом возрасте у больных основной и контрольной групп**

Показатель	Основная группа, n=133	Контрольная группа, n=25
Возраст паспортный, лет	62,5±6,9	61,7±6,6
Возраст сосудов, лет	74,1±8,2	62,6±6,6
Δ, лет	11,6±2,1	0,9±0,02
p	0,0018	0,397

При этом на основании результатов исследования был рассчитан индекс старения сосудов в зависимости от увеличения CRPV: разница в сосудистом

возрасте у больных ИБС (n=133) при увеличении СРПВ выше 10 м/с на 1 м/с, сопровождалась разницей в паспортном возрасте в среднем на 5 лет, что составляло 0,2 м/с на 1 год преждевременного старения сосудов (см. табл. 26).

Таблица 26

**Расчётный индекс старения сосудов в зависимости от увеличения СРПВ у больных ИБС с атеросклерозом не менее 1 бассейна**

Больные ИБС, n=133	Разница в сосудистом возрасте по отношению к паспортному возрасту		
	До 5 лет	До 10 лет	Более 10 лет
Количество больных	27 (20,3%)	41 (30,8%)	65 (48,9%)
ТКИМ, мм	1,21±0,12	1,36±0,09	1,39±0,08
ЛПИ	0,88±0,07	0,76±0,10	0,69±0,11
AIx, %	27,6±4,9	31,1±5,2	35,5±5,4
СРПВ, м/с	10,9±1,5	11,1±1,0	13,1±1,7
Индекс старения: СРПВ/возраст	0,2 м/с в год	0,2 м/с в год	0,6 м/с в год

У больных ИБС с ростом вовлечённости в атеросклеротический процесс магистральных и периферических артерий отмечается увеличение жёсткости сосудистой стенки, что проявляется увеличением СРПВ и AIx ( $p < 0,05$ ). По результатам исследования был рассчитан индекс старения сосудов в зависимости от увеличения СРПВ, составивший 0,2 м/с на 1 год преждевременного старения сосудов у больных ИБС с поражением хотя бы одного сосудистого бассейна. Полученные результаты позволяют рекомендовать изучаемые параметры сосудистой жёсткости в качестве суррогатных маркёров для оценки распространённости и прогрессирования атеросклероза.

**§ 2.3. Влияние статинов и ингибиторов АПФ на жёсткость сосудистой стенки у больных ИБС**

Приводятся данные, основанные на анализе результатов наблюдения 133 больных, которые проходили обследование в лаборатории ИБС РСНПМЦК за период 2015-2019 гг. Работа была спланирована как лабораторно-инструментальное клиническое исследование вида «случай-контроль» с

последовательным включением пациентов. Пациенты были распределены на 2 группы в зависимости от приёма сосудистой антиремоделирующей терапии: I группу составили 61 больной, принимавших в качестве ингибиторов РААС группу иАПФ (лизиноприл); во II группе из блокаторов РААС 72 пациента принимали сартаны (лозартан). Всем пациентам с ИБС из гиполипидемических препаратов были назначены статины (розувастатин). Средне-суточные дозы блокаторов РААС и статина указаны в таблице 29. Повторные результаты лабораторно-инструментальных методов исследований проводились по протоколу «исход-6 месяцев-1 год».

При анализе результатов ЭхоКГ, аппланационной тонометрии и параметров липидного спектра в динамике отмечено положительное влияние лечения на исследуемые показатели. Достоверная разница в динамике отмечалась по таким показателям как цСАД, иММЛЖ, СРПВ (см. табл. 3.3.1), АІх, ОХ и ХС ЛПНП ( $p < 0,05$ ) в обеих группах.

Таблица 27

**Динамика изучаемых параметров у больных ИБС, получавших медикаментозную терапию**

Параметры	Период наблюдения (n-133)		
	Исход	6 месяцев	1 год
КДР ЛЖ, мм	52,4±10,3	51,7±12,0	51,1±10,7
КСР ЛЖ, мм	37,6±16,2	37,1±13,4	37,0±8,4
ФВ, %	56,4±4,7	56,7±5,1	56,8±4,9
ТМЖП, мм	12,0±0,8	11,8±0,7	11,7±0,6
ТЗСЛЖ, мм	11,8±1,4	11,5±1,1	11,4±1,0
иММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	117,1±14,1	115,3±17,2	113,3±10,2*
ЛП, мм	37,5±8,7	36,3±6,7	36,1±7,9
цСАД, мм рт. ст.	120,8±17,4	118,8±16,5	114,8±16,4*
цДАД, мм рт. ст.	80,8±13,1	78,8±11,2	77,1±11,2
цПД, мм рт. ст.	40,1±10,7	40,0±12,3	37,7±11,7
АА, мм рт. ст.	11,9±5,4	11,5±5,0	11,1±4,8
АІх, %	31,9±8,6	28,8±7,5*	23,8±6,3**
АІх@HR75, %	22,93±7,9	21,8±6,2	21,3±6,0
СРПВ, м/с	12,0±2,8	11,7±1,5*	10,8±1,1*
ОХ, мг/дл	224,1±17,3	171,3±16,2*	154,7±16,2**
ТГ, мг/дл	169,2±23,1	167,3±21,7	165,3±20,8
ХС ЛПВП, мг/дл	38,4±8,8	38,9±9,6	39,1±9,1

ХС ЛПОНП, мг/дл	33,8±10,2	33,4±11,1	33,1±11,0
ХС ЛПНП, мг/дл	151,9±14,9	99,4±13,8**	82,5±14,1**
% больных, достигших в течение 1 года наблюдения значения ХС ЛПНП менее 70 мг/дл			
% больных	77,5%		

Примечание: \* -  $p < 0,05$ , достоверная разница между исходным и годичным наблюдением; \*\* -  $p < 0,01$ , достоверная разница между исходными и годичным наблюдением.

Сравнительный анализ динамики исследуемых параметров в зависимости от нозологии и вида терапии приводится в таблицах 3.3.2 и 3.3.3, из которых видно, что на фоне годовой терапии иИАПФ вне зависимости от нозологической формы достоверно ( $p < 0,05$ ) снижались все исследуемые гемодинамические показатели, как в группе лизиноприла, так и в группе лозартана:  $\Delta$ САД ( $p < 0,05$ ),  $\Delta$ ПД ( $p < 0,05$ ), АІх ( $p < 0,01$ ), СРПВ ( $p < 0,05$ ).

Таблица 28

**Динамика изучаемых параметров у обследованных больных ИБС, получавших медикаментозную терапию, в зависимости от нозологии**

Параметры	ИБС (n-48)			ИБС/АГ (n-85)		
	Исход	6 месяцев	1 год	Исход	6 месяцев	1 год
КДР ЛЖ, мм	53,9±6,8	52,7±12,0	52,1±10,7	53,6±5,9	51,7±12,0	51,1±13,2
КСР ЛЖ, мм	38,9±8,9	38,6±9,9	38,0±13,4	35,7±5,6	35,2±9,4	35,0±9,1
ФВ, %	55,7±7,3	56,3±6,0	56,8±5,5	59,2±5,7	59,7±5,1	59,8±4,9
ТМЖП, мм	10,7±1,8	10,8±0,7	10,3±0,6	12,7±1,3	11,8±0,7	11,7±0,6
ТЗСЛЖ, мм	10,4±1,4	10,3±1,1	10,0±1,0	12,6±1,2	11,9±1,0	11,6±1,0*
иММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	103,3±7,6	101,63±9,9	99,3±9,2	125,1±11,7	114,3±11,2*	111,3±9,4*
ЛП, мм	36,9±6,5	36,3±6,7	36,1±7,9	35,2±4,6	35,0±4,7	35,0±3,9
цСАД, мм рт. ст.	126,5±20,2	118,8±17,3	109,8±16,4 **	147,6±15,2	140,8±19,5	124,0±18,8*
цДАД, мм рт. ст.	83,8±13,0	80,8±11,2	79,1±10,1	91,5±12,9	82,8±13,6	77,1±14,1*
цПД, мм рт. ст.	42,7±14,6	38,2±13,7	30,6±16,0	56,3±8,8	58,1±12,3	46,9±11,7*
АА, мм рт. ст.	12,0±7,7	10,5±3,2	9,1±4,8	16,8±6,4	13,85±4,7	11,9±4,0
АІх, %	30,7±8,6	28,8±7,5*	23,8±6,3**	35,7±14,4	31,0±8,8*	25,8±7,9*
АІх@HR75, %	21,11±5,0	19,6±7,0	18,3±5,3	32,2±18,6	26,1±6,0*	24,23±6,3
СРПВ, м/с	11,9±2,3	11,4±1,4	10,9±1,0*	12,8±3,1	12,0±1,7	11,4±1,1*
ОХ, мг/дл	208,6±45,5	166,3±30,6*	153,4±25,6*	237,2±98,6	186,1±50,1*	163,9±29,6*
ТГ, мг/дл	169,0±61,3	157,3±70,6	155,8±20,8	163,7±76,0	158,2±62,3	155,3±55,9
ХС ЛПВП, мг/дл	38,5±8,7	38,9±9,7	39,1±9,1	37,4±11,2	39,1±10,7	39,2±10,1
ХС ЛПОНП, мг/дл	33,1±6,9	31,4±10,8	31,1±12,1	33,0±4,7	31,8±5,6	31,1±6,4
ХС ЛПНП, мг/дл	138,1±11,4	95,9±8,8*	83,5±12,9**	162,6±90,6	114,8±44,3	92,9±13,1**

Примечание: \* - p<0,05; \*\* - p<0,01

Таблица 29

**Динамика изучаемых параметров у обследованных больных ИБС в зависимости от вида медикаментозной терапии**

Параметры	I группа, n=61			II группа, n=72		
	Исход	6 месяцев	1 год	Исход	6 месяцев	1 год
КДР ЛЖ, мм	52,4±10,3	51,7±12,0	51,1±10,7	53,7±9,3	53,4±8,1	52,9±9,0
КСР ЛЖ, мм	37,6±16,2	37,1±13,4	37,0±8,4	38,5±14,5	38,0±11,9	38,1±10,2
ФВ, %	56,4±4,7	56,7±5,1	56,8±4,9	58,7±5,4	58,9±4,2	58,9±4,0
ТМЖП, мм	12,0±0,8	11,8±0,7	11,7±0,6	12,1±0,7	11,9±0,9	11,8±0,7
ТЗСЛЖ, мм	11,8±1,4	11,5±1,1	11,4±1,0	11,6±1,2	11,5±1,0	11,2±1,0
иММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	117,1±14,1	115,3±17,2	113,3±10,2*	119,1±28,1	117,7±22,7	114,7±20,1*
ЛП, мм	37,5±8,7	36,3±6,7	36,1±7,9	36,1±9,3	35,9±7,7	35,8±7,3
цСАД, мм рт. ст.	120,8±17,4	118,8±16,5	114,8±16,4*	122,4±19,9	120,7±17,5	118,4±16,9*
цДАД, мм рт. ст.	80,8±13,1	78,8±11,2	77,1±11,2	81,3±14,5	80,0±13,3	80,6±11,8
цПД, мм рт. ст.	40,1±10,7	40,0±12,3	37,7±11,7	41,1±13,8	40,7±15,1	38,1±15,1
АА, мм рт. ст.	11,9±5,4	11,5±5,0	11,1±4,8	12,7±4,7	12,1±4,1	11,8±4,4
АІх, %	31,9±8,6	28,8±7,5*	23,8±6,3**	30,8±9,3	27,13±8,6*	26,2±8,1*
АІх@HR75, %	22,93±7,9	21,8±6,2	21,3±6,0	21,4±5,09	20,1±5,2	19,9±5,0
СРПВ, м/с	12,0±2,8	11,7±1,5*	10,8±1,1*	11,6±1,9	11,3±1,2	10,5±1,0*
ОХ, мг/дл	224,1±17,3	171,3±16,2*	154,7±16,2**	219,3±19,0	176,6±17,4*	150,6±17,4**
ТГ, мг/дл	169,2±23,1	167,3±21,7	165,3±20,8	167,0±17,0	165,4±15,7	164,8±15,4
ХС ЛПВП, мг/дл	38,4±8,8	38,9±9,6	39,1±9,1	37,8±9,2	36,9±8,8	38,2±8,3
ХС ЛПОНП, мг/дл	33,8±10,2	33,4±11,1	33,1±11,0	33,4±8,1	33,1±8,3	33,0±8,1
ХС ЛПНП, мг/дл	151,9±14,9	99,4±13,8**	82,5±14,1**	147,8±18,2	106,6±17,3*	79,4±17,0*
Возраст сосудов, лет	75,3±9,1	73,8±6,9	72,6±6,8*	74,1±7,0	72,1±5,5	70,6±6,1*
% больных, достигших в течение 1 года наблюдения значения ХС ЛПНП менее 70 мг/дл						
% больных	77,0%			84,7%		
Средне-суточная доза блокаторов РААС, назначенных обследованным больным						
мг/сут	Лизиноприл: 9,5±3,1			Лозартан: 66,4±17,8		
Средне-суточная доза ингибитора ГМГ-КоА редуктазы (статины) – розувастатина, назначенного обследованным больным						
мг/сут	22,4±4,19			26,7±5,3		

Примечание: \* -  $p < 0,05$ , достоверная разница между I и II группами; \*\* -  $p < 0,01$ , достоверная разница между I и II группами.

В ходе динамического наблюдения (6 месяцев-1 год) отмечается значительная положительная динамика в сосудистом ремоделировании и липидном профиле у больных ИБС, принимавших лизиноприл и розувастатин, лозартан и розувастатин ( $p < 0,05$ ), по таким параметрам, как цСАД, цПД, АІх, СРПВ и ОХ, ХС ЛПНП.

### III. ПОЛИМОРФИЗМ ММП-3 И ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

#### § 3.1. Особенности генетического rs3025058 полиморфизма ММП-3 у больных ИБС

В данном отрезке исследования принимали участие 100 пациентов (51 мужчина и 49 женщин) в возрасте от 55 лет и старше, которые дали информированное согласие на участие в генетическом исследовании, одобренное Этическим комитетом РСНПМЦК. Исследование проведено на базе лаборатории ИБС РСНПМЦК за период 2015–2019 гг. среди пациентов с хронической ИБС. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 30.

Таблица 30

#### Клинико-демографические показатели пациентов, включенных в исследование

Показатель	Значение
Мужчины	51
Женщины	49
Возраст, лет	66,9 ± 11,7
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,7 ± 5,1
Стаж ИБС, лет	8,8 ± 2,5
ОИМ в анамнезе	28
АГ	67
СД-2 типа	17

Результаты анализа распределения частот генотипов полиморфизма гена ММП-3 показали, что генотип 5А/5А встречался у 2 (2 %) обследованных, генотип 5А/6А обнаружен у 42 (42 %) обследованных и у 56 (56 %) – генотип 6А/6А. При оценке частоты аллелей гена ММП-3 оказалось, что встречаемость аллеля 5А составила 23% и аллеля 6А – 77% случаев (см. табл. 31).

Таблица 31

**Статус носительства гена ММП-3 у больных ишемической болезнью сердца**

Генотип	Количество	%	Всего
5А/5А	2	2	100
5А/6А	42	42	
6А/6А	56	56	
<b>Аллели</b>	<b>Количество</b>	<b>%</b>	
«Дикий тип» 6А	154	77	
Мутантная 5А-аллель	46	23	

Для каждого SNP проводили проверку на отклонение от ожидаемых результатов по Харди – Вайнбергу, оценка проводилась по критерию  $\chi^2$  с помощью онлайн калькулятора (<http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml>, дата обращения: 12.02.2019 г.). Частоты генотипов при  $\chi^2 < 3,84$  соответствуют равновесию Харди – Вайнберга. Частота встречаемости «дикого типа» 6А-аллели и мутантной аллели 5А соответствовала равновесию Харди – Вайнберга (см. табл. 32).

Таблица 32

**Равновесие Харди-Вайнберга**

Генотип	Наблюдаемые	Ожидаемые	Равновесие $\chi^2$ (p) Харди – Вайнберга
5А/5А	2	5,2	3,45 (p>0,05)
5А/6А	42	35,4	
6А/6А	56	59,2	
<b>Аллели</b>			
«Дикий тип» 6А; p=0,77		Мутантная 5А-аллель; p=0,23	

Примечание:  $\chi^2 = 0,55$  (p<0,05) – отклонение от равновесия Харди – Вайнберга.

Исходя из малой выборки включенных в исследование пациентов, лица, имеющие генотипы с гомозиготной аллелью 5А/5А, не сопоставлялись с целевыми параметрами носителей аллелей 5А/6А и 6А/6А. В связи с тем, что пациентов, имеющих генотипы с гомозиготной аллелью 5А/5А было 2, проанализированы изменения среди носителей аллеля 5А (n=44) и неносителей этого аллеля (n=56) (см. табл. 33).

Таблица 33

**Целевые параметры пациентов с ИБС в зависимости от носительства  
5А-аллели гена ММП-3 (n=100)**

Параметры	Генотип		р
	Носители 5А-аллели	Неносители 5А-аллели	
п	44	56	—
Частота, %	44	56	—
М/Ж	25/19	26/30	0,80
Возраст, лет	67,8 ± 10,6	67,4 ± 10,6	0,80
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,1 ± 3,6	25,1 ± 4,1	0,36
ЧСС в покое, уд. в мин	69,1 ± 15,7	73,1 ± 11,7	0,41
брахиальное САД, мм рт. ст.	148,3 ± 14,2	146,7 ± 10,6	0,074
брахиальное ДАД, мм рт. ст.	80,4 ± 22,1	79,3 ± 17,6	0,23
брахиальное ПД, мм рт. ст.	68,2 ± 14,0	67,4 ± 13,1	0,13
ОХ, мг/дл	222,3 ± 15,7	234,0 ± 90,1	0,086
ТГ, мг/дл	164,9 ± 52,7	167,4 ± 17,3	0,33
ХС ЛПВП, мг/дл	41,2 ± 8,9	41,7 ± 12,4	0,74
ХС ЛПНП	130,0 ± 65,3	158,9 ± 83,0	0,066
Гликемия натощак, ммоль/л	4,3 ± 1,2	4,4 ± 1,5	0,69
цСАД, мм рт. ст.:			
общее	152,5 ± 26,0	169,5 ± 9,9	0,007
М	158,6 ± 28,2	175,6 ± 27,6	0,016
Ж	144,7 ± 21,8	163,4 ± 24,7	0,025
цДАД, мм рт. ст.	81,1 ± 9,2	87,0 ± 4,2	0,27
цПД, мм рт. ст.:			
общее	71,4 ± 20,3	82,7 ± 14,1	0,042
М	77,7 ± 22,0	88,1 ± 16,5	0,019
Ж	63,3 ± 15,3	75,9 ± 15,8	0,011
АА, мм рт. ст.	16,6 ± 9,4	16,5 ± 2,1	0,32
АІх, %:			
общее	31,7 ± 10,7	48 ± 1,4	0,0021
М	35,4 ± 5,7	49 ± 10,6	0,0084
Ж	28,8 ± 12,8	47 ± 12,8	0,0042
СРПВ, м/с:			
общее	11,4 ± 1,8	13,3 ± 0,42	0,0015
М	11,6 ± 1,8	13,6 ± 1,8	0,0017
Ж	11,1 ± 1,6	11,6 ± 1,2	0,0013

Примечание: М: мужской пол; Ж: женский пол.

Не было найдено никаких существенных различий в возрасте, соотношении полов, ИМТ, уровнях липидов, гликемии или ЧСС и параметрами периферической ГД между носителями и неносителями 5А-

аллели (см. табл. 3.4.4). При оценке параметров центральной ГД у пациентов-носителей 5А-аллели отмечались повышенные значения цСАД, цПД, АІх и АА. Однако, различия носили достоверный характер в основном по таким показателям, как цСАД ( $p=0,007$ ), цПД ( $p=0,042$ ) между носителями и неносителями 5А-аллели, соответственно. При сравнении параметров центральной ГД достоверные различия были обнаружены как у мужчин, так и у женщин обеих сравниваемых групп (по цСАД и цПД,  $p<0,05$ ). Максимальные значения цСАД –  $175,6 \pm 27,6$  мм рт. ст., и цПД –  $88,1 \pm 16,5$  мм рт. ст. обнаруживались у мужчин-носителей 5А-аллели.

Значения СРПВ и АІх соответствовали повышенным вне зависимости от типа носительства 5А или 6А генотипов ММП-3. Достоверная разница отмечалась по СРПВ, как в общей когорте ( $p=0,0015$ ), так и при сравнении этого показателя у носителей и неносителей 5А-аллели мужского ( $p=0,0017$ ) и женского полов ( $p=0,0013$ ). В сравниваемых группах максимальное значение СРПВ – 13,6 м/с, отмечалось у мужчин-носителей 5А-аллели ММП-3. Статистически значимая разница между носителями и неносителями 5А-аллели по АІх определилась как в общей когорте ( $p=0,0021$ ), так и у мужчин ( $p=0,0084$ ), и у женщин ( $p=0,0042$ ) в сравниваемых группах, соответственно.

Данные о влиянии генотипов ММП-3 на восприимчивость и прогрессирование ССЗ, обсуждавшихся выше, имеют отношение к пониманию генетических и биологических механизмов, лежащих в основе патогенеза этих сложных нарушений. Эти генетические данные подтверждают мнение о том, что ММП играют важную роль в развитии ССЗ, в частности ИБС, для которых характерно ремоделирование ВМ. В ходе нашего исследования получены данные, свидетельствующие о том, что вариации гена ММП-3 являются сильными потенциальными генетическими факторами ИБС и повышения жёсткости аортальной стенки, выраженность которой максимальна при генотипе 6А/6А ММП-3 (носителей 5А-аллели). Для дальнейшего тестирования этой гипотезы необходимы дополнительные

генетические эпидемиологические исследования с большим числом выборки пациентов.

### § 3.2. Сердечно-сосудистые события и суммарный риск у больных ИБС по собственной многофакторной модели оценки суммарного риска «ЖЁСТКОСТЬ»

Проведенный анализ прогностической ценности представленных параметров, изучаемой когорты больных ИБС, позволил определить несколько ФР, наиболее значимых в отношении развития фатальных и нефатальных ССО. На основании полученных данных построена и предложена для использования собственная многофакторная модель логистической регрессии «ЖЁСТКОСТЬ», демонстрирующая связь между совокупностью прогностически значимых ФР и КТ - первичными и вторичными (см. табл. 34 и 35).

Таблица 34

#### Многофакторная модель связи прогностически значимых ФР с первичными конечными точками (n=133)

Признак	Состояние признака (градации)	$\beta$ -коэффициент	ОШ	95% ДИ	p
Свободный член	$\beta_0+3$	-12,17	—	—	—
Возраст	1 год	0,08	1,08	0,97-1,21	0,18
Курение	Да	1,21	3,35	0,88-12,7	0,08
ГХС	$\geq 5,0$ ммоль/л	0,37	1,45	0,95-2,22	0,08
пСАД	$\geq 140$ мм рт. ст.	0,04	1,04	1,003-1,09	0,04
цСАД	$\geq 140$ мм рт. ст.	1,87	2,41	3,61-999,0	0,005
цПД	$\geq 50$ мм рт. ст.	2,17	2,28	1,65-18,72	0,006
АІх	$\geq 20\%$	3,87	3,09	1,04-14,81	0,003
СРПВ	$\geq 10,6$ м/с	4,12	4,15	2,24-31,72	0,0001

Таблица 35

#### Многофакторная модель связи прогностически значимых ФР с вторичными конечными точками (n=133)

Признак	Состояние признака	$\beta$ -коэффициент	ОШ	95% ДИ	p
---------	--------------------	----------------------	----	--------	---

	(градации)				
Свободный член	$\beta_0+6$	-5,95	—	—	—
Возраст	1 год	0,12	1,13	1,05-1,22	0,001
Курение	Да	1,21	1,36	0,65-2,83	0,41
ГХС	$\geq 5,0$ ммоль/л	0,37	1,3	0,93-1,81	0,13
пСАД	$\geq 140$ мм рт. ст.	0,04	1,03	1,001-1,05	0,04
цСАД	$\geq 140$ мм рт. ст.	1,66	2,59	3,61-45,2	0,003
цПД	$\geq 50$ мм рт. ст.	2,24	2,39	1,54-15,63	0,005
AIx	$\geq 20\%$	3,25	3,87	1,2-13,74	0,009
СРПВ	$\geq 10,6$ м/с	4,42	4,96	2,07-24,55	0,001

В логистическую модель были включены как общепринятые параметры (пол, возраст, статус курения, пСАД, концентрация ОХ), так и четыре дополнительных – цСАД, цПД, AIx и СРПВ.

В математическом выражении многофакторная модель «ЖЁСТКОСТЬ» применительно к первичным и вторичным КТ выглядит следующим образом:

$$\text{ЖЁСТКОСТЬ STR} = (\beta_0 + 3) + \sum_{\beta_{iS}} X_i$$

$$\text{ЖЁСТКОСТЬ EXT} = (\beta_0 + 6) + \sum_{\beta_{iE}} X_i$$

где ЖЁСТКОСТЬ STR - собственная шкала прогнозирования развития первичных КТ;

ЖЁСТКОСТЬ EXT - шкала прогнозирования развития вторичных КТ;

$\Sigma$  - сумма;

$\beta_0$  - свободный член;

$\beta_{iS}$  - коэффициент регрессии для первичных КТ;

$\beta_{iE}$  - коэффициент регрессии для вторичных КТ;

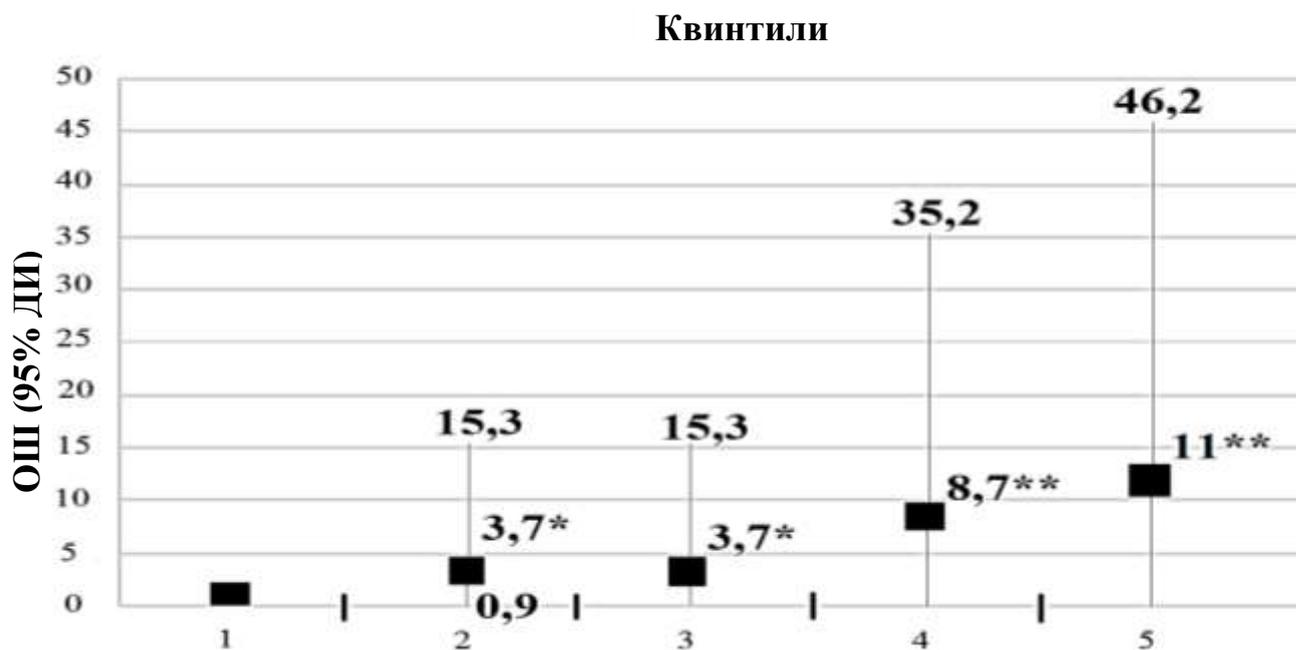
$X_i$  - уровень ФР.

В представленной многофакторной модели высокую прогностическую значимость для возникновения первичных КТ имеют пСАД  $\geq 140$  мм рт. ст. ( $p=0,04$ ), цСАД  $\geq 140$  мм рт. ст. ( $p=0,005$ ), цПД  $\geq 50$  мм рт. ст. ( $p=0,006$ ), AIx  $\geq 20\%$  ( $p=0,003$ ) и СРПВ  $\geq 10,6$  м/с ( $p=0,0001$ ). Инцидент вторичных КТ достоверно ассоциирован с возрастом ( $p=0,001$ ), пСАД  $\geq 140$  мм рт. ст.

( $p=0,04$ ),  $\text{цСАД} \geq 140$  мм рт. ст. ( $p=0,003$ ),  $\text{цПД} \geq 50$  мм рт. ст. ( $p=0,005$ ),  $\text{AIx} \geq 20\%$  ( $p=0,009$ ) и  $\text{СРПВ} \geq 10,6$  м/с ( $p=0,001$ ).

Поскольку число КТ в данном исследовании невелико, в многофакторной логистической модели специально оставлены предикторы, для которых  $0,05 < p < 0,2$ . Возраст ( $\text{ОШ}=1,08$ ;  $p=0,18$ ), статус курения ( $\text{ОШ}=3,35$ ;  $p=0,08$ ), ГХС ( $\text{ОШ}=1,45$ ;  $p=0,08$ ) также повышают вероятность развития «жесткого» события (см. табл. 3.2.1). Для вторичных КТ (см. табл. 3.2.2) некоторую степень значимости имеет ГХС ( $\text{ОШ}=1,3$ ;  $p=0,13$ ).

При квинтильном распределении, скорректированном на возраст, для шкалы «ЖЕСТКОСТЬ» выявлена положительная линейная зависимость между выраженностью шкалы и вероятностью новых случаев ССО. В предложенной собственной модели «ЖЕСТКОСТЬ» ОШ возрастает от 1-й к 5-й квинтили в 11 раз (см. рис. 10).



Примечание: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ .

**Рисунок 10. Относительный риск развития вторичных КТ (с 95% ДИ) в квинтилях риска шкалы «ЖЕСТКОСТЬ»**  
 Собственная многофакторная модель логистической регрессии «ЖЕСТКОСТЬ» показала высокую прогностическую значимость для возникновения первичных и вторичных КТ по таким критериям как  $\text{пСАД}$  ( $p=0,04$ ),  $\text{цСАД}$  ( $p=0,005$ ),  $\text{цПД}$  ( $p=0,006$ ),  $\text{AIx}$  ( $p=0,003$ ) и  $\text{СРПВ}$  ( $p=0,0001$ ),

кроме возраста, сыгравшего свою роль лишь для возникновения вторичных КТ ( $p=0,001$ ). При квинтильном распределении, скорректированном на возраст, для шкалы «**ЖЁСТКОСТЬ**» выявлена положительная линейная зависимость между выраженностью шкалы и вероятностью новых случаев ССО: ОШ возрастает от 1-й к 5-й квинтили в 11 раз.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

ССЗ в последнее десятилетие прочно удерживают лидирующие позиции среди всех причин смертности во многих странах, в том числе и в Узбекистане. Несмотря на то, что большинство ССЗ диагностируется в пожилом возрасте, в

последнее время наблюдается омоложение больных с атеросклеротическим поражением ССС [17, 72]. К настоящему времени определена многофакторность в развитии ССЗ, обусловленных атеросклерозом.

Научной основой профилактики ССЗ является концепция факторов риска, которая направлена на выявление лиц высокого риска развития ССЗ с целью последующего осуществления превентивных мероприятий [57]. Вклад профилактики и коррекции ФР приводит к снижению ССЗ на 45-75% [125].

Существующие параметры упруго-эластических свойств артериальной стенки позволяют описать все аспекты биомеханики артерий, необходимые в клинических исследованиях. Однако, ведутся поиски интегрального показателя ССР, который бы накапливал воздействие всех отрицательных факторов в течение жизни. Таким показателем может быть жёсткость сосудистой стенки, которая зависит от возраста, на неё влияют ФР и она соответствует биологическому возрасту человека [14, 124].

Каротидно-фemorальная СРПВ зарекомендовала себя как независимый предиктор неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пожилых пациентов и у больных ИБС [223]. Однако, до сих пор недостаточно изучено ремоделирование сосудов эластического типа у больных ИБС и не сопоставлены величины СРПВ с показателями КАГ у узбекистанцев.

Целью работы явилось повысить эффективность обследования и лечения больных ИБС на основании неинвазивного определения степени поражения КА методом контурного анализа центральной ПВ.

Для решения поставленной цели обследовано 158 человек в возрасте от 40 до 70 лет: 25 здоровых пациентов с нормальным уровнем АД (до 140/90 мм рт. ст.); 133 пациента с ИБС, верифицированной по данным КАГ. По нашим данным при оценке лиц контрольной группы уровень САД и ПД соответствовали поло-возрастной норме.

В нашем исследовании показано, что у больных ИБС по сравнению с контрольной группой показатели всех видов АД, СРПВ выше, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). Таким образом, наши данные и данные

литературы показывают, что при ИБС наблюдается повышение артериальной жёсткости, вследствие чего происходит повышение СРПВ и отражённая волна возвращается раньше, во время систолы, тем самым принимая участие в увеличении САД и ПД в аорте, увеличивая постнагрузку на ЛЖ и способствуя повышению потребления миокарда кислородом [203].

В группе ИБС с увеличением возраста достоверно увеличивалось ПД на 9,1 мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ), что также подтверждается в исследованиях SHER и MRPII, где была подтверждена высокая прогностическая значимость уровня ПД, являющегося независимым ФР. Особенно отчетливо его влияние проявляется в отношении коронарных событий и СН [98, 205].

Для оценки жёсткости сосудов была использована каротидно-феморальная СРПВ. Величина показателей СРПВкф у практически здоровых людей в возрасте от 40 до 70 лет находилась в пределах от 6,5 м/с до 12,1 м/с, у больных ИБС – от 8,6 до 22,4 м/с, что можно объяснить увеличением жёсткости стенки аорты и крупных сосудов из-за прогрессирующей дегенерации эластичной базальной мембраны и накопления в ней коллагена и кальция, что приводит к росту СРПВ по сосудам [142].

Нами проанализирована возрастная динамика показателей контурного анализа ПВ у практически здоровых лиц в возрасте от 40 до 70 лет с 15-летним возрастным интервалом. Наиболее низкие показатели жёсткости магистральных сосудов были у людей в возрасте до 56 лет. Уровень ПД увеличивается с 3,8 до 9,7 мм рт. ст. Это можно объяснить тем, что в молодом возрасте ПД определяется сердечным выбросом и не зависит от жёсткости сосудов, а незначительное увеличение жёсткости, которое наблюдается в этом возрасте, существенно не влияет на демпфирующую функцию артерий. По данным исследования RIUMA показано, что высокое ПД является непрямым маркёром повышенной жёсткости артерий и является независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности [80], что сопоставимо с нашими и литературными данными [222].

Нами проанализированы влияние гендерных особенностей показателей жёсткости сосудов и уровней АД в возрасте от 40 до 70 лет. У лиц контрольной группы уровни САД и ПД были статистически значимо выше у мужчин, чем у женщин ( $p < 0,05$ ). Это связано с большей величиной у мужчин, по сравнению с женщинами, сердечного выброса, который в значительной степени определяет величину ПД и САД. У представителей обоих полов были практически одинаковые уровни ДАД. По материалам исследования установлено, что в контрольной группе у мужчин имели место и более высокие показатели СРПВ, чем у женщин. Можно предположить, что более высокие уровни переменных составляющих давления - САД и ПД - у мужчин, чем у женщин, в определённой степени связаны с более высокой у них жёсткостью сосудистой стенки [185].

У больных ИБС показатели всех видов АД у мужчин и женщин были практически одинаковыми. При сравнительном анализе показателей СРПВ установлено, что показатели у мужчин характеризуются более высокими значениями по сравнению с женщинами до 55 лет у лиц контрольной группы. У больных ИБС таких различий не наблюдалось. Таким образом, состояние сосудистой системы у мужчин подвержено более ранним изменениям, поэтому мужской пол в настоящее время признан одним из ФР ССЗ [119, 142, 168].

Нами была определена зависимость жёсткости сосудистой стенки у больных ИБС от количества поражённых КА (без гемодинамически значимых стенозов, с поражением 1-2-х, 3-х и более КА) по данным КАГ. В процессе нашего исследования показано, что при увеличении количества поражённых КА достоверно увеличивается САД, ПД и СРПВ ( $p < 0,05$ ). Также отмечалось достоверное увеличение СРПВ при увеличении количества поражённых КА у больных разных возрастных групп ( $p < 0,05$ ). У мужчин и женщин также достоверно увеличивалась СРПВ в зависимости от количества поражённых КА ( $p < 0,05$ ).

Полученные результаты показывают, что увеличение СРПВ более, чем 10,6 м/с, свидетельствует о высокой степени атеросклеротического поражения артерий и является признаком наличия атеросклеротических бляшек в КА у мужчин и женщин в возрасте старше 40 лет. У больных ИБС чувствительность СРПВ в определении гемодинамически значимых сужений КА составляет 79%, а специфичность 95%. Степень увеличения СРПВ отражает и выраженность атеросклеротического процесса в КА, и количество пораженных артерий, что согласуется с данными литературы [148, 250].

По данным аппланационной тонометрии установлено, что при ИБС достоверно ( $p < 0,05$ ) увеличивалось  $\Delta$ САД ( $r=3,3$ ,  $p=0,013$ ) и  $\Delta$ ПД ( $r=4,9$ ,  $p=0,003$ ), АІх ( $r=3,9$ ,  $p=0,038$ ) по сравнению с контрольной группой, которые отражают величину УО сердца, а также увеличение степени амплификации ПВ. Причём амплификация у пациентов ИБС достоверно отличалась от пациентов контрольной группы ( $r=3,6$ ,  $p=0,021$ ). Это свидетельствует о том, что смещение отражённой волны в сторону систолы увеличивает повреждающее действие АД на сосудистую стенку, формируя порочный круг.

У больных ИБС (с проведенной диагностической КАГ) при увеличении степени поражения КА отмечено увеличение АІх и  $\Delta$ САД ( $p < 0,05$ ). Также отмечалось достоверное увеличение ПД, АА в аорте и амплификации при увеличении количества поражённых КА у больных разных возрастных групп ( $p < 0,05$ ). Это, с одной стороны, свидетельствует, что увеличение этих показателей гемодинамически отражает тяжесть атеросклеротического процесса, но, с другой стороны, увеличение  $\Delta$ ПД и степени аугментации ПВ свидетельствует об усилении повреждающего действия ПВ на сосудистую стенку и отражает увеличение риска у них степени ССО [203], а уровень СРПВ отражает степень выраженности коронарного атеросклероза у больных с установленной ИБС [180]. В исследованиях с использованием ангиографии показано, что жёсткость сосудистой стенки увеличивается пропорционально числу поражённых атеросклерозом КА [163], а также протяжённости и степени их стенозирования [138]. Кроме того, СРПВ является независимым

параметром, положительно ассоциированным с индексом коронарного кальция и степенью стеноза КА [197].

В ходе нашего исследования оказалось, что у больных ИБС, с ростом вовлечённости в атеросклеротический процесс магистральных и периферических артерий, отмечается увеличение жёсткости сосудистой стенки, что проявляется увеличением СРПВ и  $AIx$  ( $p < 0,05$ ). По результатам исследования был рассчитан индекс старения сосудов в зависимости от увеличения СРПВ, составивший 0,2 м/с на 1 год преждевременного старения сосудов у больных ИБС с поражением хотя бы одного сосудистого бассейна. Учитывая тот факт, что атеросклероз изменяет морфологию сосудистой стенки, можно предположить, что жёсткость сосудистой стенки также изменяется. В ряде исследований [127, 166] у больных ИБС отмечалось увеличение значений СРПВ, причем этот показатель пропорционально возрастал при наличии кальциноза сосудистой стенки КА. По нашим данным видно, что у пациентов с ИБС значение СРПВ также ускорено и зависит от степени распространённости атеросклероза. Полученные результаты позволяют рекомендовать изучаемые параметры сосудистой жёсткости в качестве суррогатных маркёров для оценки распространённости и прогрессирования атеросклероза, а также эффективности фармакотерапевтических вмешательств.

Проведённое исследование жёсткости магистральных артерий и параметров центральной гемодинамики у больных ИБС показало, что при ускоренной СРПВ отмечаются более высокие показатели  $цСАД$  ( $p < 0,01$ ),  $цПД$  ( $p < 0,05$ ),  $AA$  ( $p < 0,05$ ),  $AIx$  ( $p < 0,001$ ) и  $AIx@HR75$  ( $p < 0,01$ ) по сравнению с пациентами с нормальной СРПВ. Данные результаты указывают на более выраженный процесс ремоделирования сосудистой стенки. Также среди пациентов с ИБС с исходно ускоренной СРПВ, по сравнению с пациентами с нормальной СРПВ, достоверно чаще наблюдаются эпизоды обострения ИБС ( $\chi^2=12,67$ ,  $p < 0,001$ ), количество госпитализаций в год ( $\chi^2=19,87$ ,  $p < 0,001$ ) и процедур ЧКВ ( $\chi^2=11,5$ ,  $p < 0,001$ ). Как показали исследования, повышение

жёсткости артерий у больных ИБС сопряжено с более частым выявлением периоперационных осложнений коронарного шунтирования, в т. ч. ОНМК и летальных исходов [71]. Имеется значительная связь между СРПВ и степенью выраженности атеросклероза в каротидных артериях у больных цереброваскулярными заболеваниями [100, 131]. Таким образом, повышение артериальной жёсткости ассоциируется с негативным прогнозом у больных с клиническими проявлениями атеросклероза, а увеличение СРПВ коррелирует с распространенностью атеросклеротического поражения.

Нами было изучено влияние представителей двух классов антиремоделирующих препаратов - иАПФ (лизиноприл) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (лозартан) – на жёсткость артериальной стенки. К окончанию годового периода наблюдения целевого уровня АД достигло в среднем у 77,9% пациентов. При более детальном анализе подгруппы лизиноприла отмечено влияние препарата во всех периодах наблюдения. Данный препарат в одинаковой степени благоприятно влиял на все виды АД ( $p < 0,05$ ). Лизиноприл значительно уменьшал СРПВ на 1,2 м/с в год; в меньшей степени влиял на  $AIx@75HR$ , который уменьшался на 0,6% в год ( $p > 0,05$ ). Лизиноприл также влиял на показатели центральной гемодинамики - цПД снижалось на 6,0 мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ). Согласно данным других исследований (ASCOT-CAFE, EL VERA) отмечалось уменьшение СРПВ, ЛПИ, индекса жёсткости  $\beta$  и увеличение коэффициента податливости артериальной стенки [44, 228], что не противоречит нашим данным. Таким образом, на фоне лечения лизиноприлом отмечено не только существенное достоверное снижение всех видов АД ( $p < 0,05$ ), но и улучшение СРПВ.

При анализе результатов влияния лозартана на жёсткость артериальной стенки, нами было зарегистрировано, что этот препарат влиял на САД и ПД, а также на показатели центральной ГД ( $p < 0,05$ ). СРПВ снижалась на 1,1 м/с, но не проявила статистически значимой зависимости в первые 6 месяцев наблюдения ( $p > 0,05$ ), достоверные различия наблюдались лишь к концу года

наблюдения ( $p < 0,05$ ). Результаты нашего исследования согласуются с мнением ряда авторов о преимущественном влиянии АРА-II на СРПВ [238].

В настоящее время определена генетическая основа наследственных нарушений, проявляющихся изменением метаболизма матриксных белков и, как следствие, повышением артериальной жёсткости [140]. ММП-3 играет важную роль в ремоделировании соединительной ткани во время восстановления тканей, миграции клеток, ангиогенеза, морфогенеза и роста тканей. Эти физиологические процессы требуют точного контроля. Однако, нарушение этого баланса может привести к патологическим состояниям, в частности, к атеросклерозу сосудов. Полиморфизм 5А/6А в промоторе гена ММП-3 ранее был исследован на пациентах с ССЗ, что позволило предположить его связь с более тяжёлым коронарным атеросклерозом [133]. Аллель 5А ассоциировалась с острыми коронарными событиями [227], аневризмой брюшной аорты и внутричерепными аневризмами [256], окклюзией периферических артерий [110], которые являются следствием усиления деградации матрикса, тогда как аллель 6А ассоциировалась с утолщением комплекса интима-медиа СА [114] и прогрессированием ИБС [133], развитием рестенозов после баллонной ангиопластики [134], увеличением распространенности коронарного атеросклеротического поражения [133, 246] и выраженности стенозов [212]. Эти факты позволили предположить, что более низкая экспрессия может привести к накоплению матрикса, более быстрому утолщению артериальной стенки и прогрессированию роста АСБ [216].

Согласно результатам некоторых исследований, индивиды генотипа 6А/6А по сравнению с индивидами генотипа 5А/5А или 5А/6А имеют более высокую скорость роста коронарного атеросклеротического поражения, характеризующуюся изменением диаметра просвета КА в течение 2–3 лет, что было подтверждено ангиографическими исследованиями [133]. В соответствии с этим в нескольких перекрёстных исследованиях было показано, что у пациентов с коронарным атеросклерозом, подтверждённым

КАГ, при наличии генотипа 6А/6А выявляется больше коронарных артерий со значительным стенозом, чем при генотипе 5А/5А или 5А/6А [212].

Для атеросклероза характерна сложная многофакторная патофизиология. И в ряде исследований было обнаружено, что экстенсивная экспрессия гена ММП-3 сопровождалась тенденцией к разрыву АСБ, в особенности в фиброзной покрышке и прилегающих к ней тканях [101]. Другие разновидности ММП также влияют на развитие патологии артериальной стенки, но необходимо отметить, что в ряде исследований было идентифицировано, что экспрессия ММП-3 приводила к «излюбленной» локализации атеросклеротического процесса в КА [123], тогда как при экспрессии других ММП, таких как ММП-1 и -9, атеросклероз обнаруживался в основном в СА [167].

Хотя эти исследования предполагают значимое влияние генотипа ММП-3 на матричный состав, однако, потенциальное влияние этого полиморфизма на эластические свойства магистральных артерий не выяснено [177]. Учитывая существующие данные, указывающие на связь между повышенной жёсткостью артерий и ССР [85], в частности, риском ишемии миокарда [148], было бы полезно, с точки зрения стратификации риска, понять, как генотип ММП-3 влияет на жёсткость магистральных артерий.

Результаты нашего исследования показывают, что пациенты с ИБС, у которых значения СРПВ и АІх были наибольшими, соответствовали монозиготной 6А/6А-аллели ММП-3 (неносители 5А-аллели). Учитывая, что количество обследованных больных с монозиготной 5А/5А-аллелью в нашей когорте оказалось недостаточным (всего 2 носителя), заключение по данному генотипу представляется не возможным.

В ходе представленного исследования оценивались как фатальные, так и нефатальные случаи всех ССЗ (а не только коронарных), что позволяет оценить суммарный ССР. В большинстве клинических исследований рассматривается воздействие не одного, а нескольких взаимодействующих параметров, в связи с чем для одновременного учёта их влияния используется

метод многофакторного моделирования. На основании полученных данных нами была создана и предложена для применения многофакторная модель «ЖЁСТКОСТЬ», прогнозирующая суммарный ССР у больных ИБС. В разработанную по результатам исследования модель «ЖЁСТКОСТЬ» наряду с пятью используемыми в международных шкалах параметрами были включены четыре дополнительных – цСАД, цПД, АІх и СРПВ, прогностическая ценность которых была доказана в ходе данного исследования. Поскольку число КТ в исследовании невелико, в многофакторной логистической модели были также оставлены предикторы, для которых  $0,05 < p < 0,2$ . Очевидно, что при многофакторном моделировании значимость отдельных ФР несколько снижается по сравнению с одномерными шкалами.

В последние годы проводятся эпидемиологические исследования с целью создания модифицированных шкал суммарного ССР, в которые вводятся дополнительные факторы, например, уровень образования, социально-экономический статус, уровень стресса, семейный анамнез ССЗ, ряд клинико-биохимических параметров (ИМТ, уровень гликемии) [62, 126]. Построенная в ходе представленного исследования модель оценки суммарного ССР также учитывает большее число ФР ССЗ, что позволяет более точно рассчитывать индивидуальный риск у больных ИБС.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеев Ф. Т., Орлова Я. А., Нуралиев Э. Ю. и др. Скорость пульсовой волны - предиктор развития сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с ишемической болезнью сердца // Кардиологический вестник. — 2017. — Т. 2. № 1. — С. 17-22.

2. Агеев Ф. Т., Патрушева И. Ф., Кузьмина А. Е. и др. История амбулаторно-поликлинических, диспансерных и популяционных исследований: от первичной профилактики до замещающих стационарных технологий // Кардиологический вестник. — 2010. — Т.5 (17). — № 1. — С. 38-45.
3. Агеев Ф. Т., Санкова А. В., Савченко А. П. Возможности проведения коронароангиографического исследования без госпитализации больного // Кардиология. — 2005. — № 11. — С. 39-41.
4. Аксенов В. А., Тиньков А. Н. Распространённость факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди работников газовой промышленности: сравнение с результатами проекта MONICA и распределением 10-летнего риска тяжелых коронарных осложнений у лиц без ишемической болезни сердца // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2006. — № 5. — С. 5-13.
5. Аналитические материалы Государственного комитета Республики Узбекистан по статистике. 2022.
6. Арутюнов Г. П. Курение как фактор риска у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Что делать практикующему врачу сегодня и как формировать стандарт на завтра // Сердце. - 2009. — Т. 4. — № 4. — С. 176-186.
7. Ахмедов В. А. и др. Клиническое значение матриксных металлопротеиназ при сердечно-сосудистой патологии // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2013. — №2. — С. 77-79.
8. Баширова З.Р. и др. Клиническое значение определения матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов у детей с синдромом Альпорта // Клиническая нефрология. — 2014. — №4. — С. 51-57.
9. Беленков Ю. Н., Сергиенко В. Б. Роль неинвазивных методов исследования в диагностике атеросклероза // Кардиология. — 2017. — № 10. — С. 37-44.
10. Беленков Ю. Н., Терновой С. К., Синицин В. Е. Магнито-резонансная томография сердца и сосудов. М.: Видар. — 1998. — 300 с.

11. Беляев О. В. Ползик Е. В. Комплексный анализ факторов риска ишемической болезни сердца. Перспективы российской кардиологии: тезисы докладов Российского национального конгресса кардиологов. 18-20.10.2005. — М.: Медицина. — 2005. — 38 с.
12. Бойцов С. А, Никулина Н. Н., Якушин С. С. и др. Высокая смертность от ИБС в Российской Федерации: проблемы формирования статистических данных (по результатам Российского многоцентрового эпидемиологического исследования Заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС - РЕЗОНАНС) // Сердце. — 2010. — Т.9. — № 1(51). — С. 19-25.
13. Бойцов С. А. Взаимосвязи артериосклероза, атеросклероза и артериальной гипертензии - старый вопрос в свете новых данных // Терапевтический архив. — 2009. — № 12. — С. 5-11.
14. Бондаренко М. Е., Кизилова Н. Н. Отражение пульсовых волн в ассиметричных ветвящихся артериальных руслах // Российский журнал биомеханики. — 2012. — Т. 6. — №4. — С. 52-62.
15. Валтнерис А. Д., Яуя Я. А. Сфигмография как метод оценки изменений гемодинамики под влиянием физической нагрузки. — Рига: Зинатне. — 1988. — 132 с.
16. Васюк Ю. А., Иванова С. В., Школьник Е. Л. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жёсткости в клинической практике // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2016. — Т. 15. — №2. — С. 4-19.
17. Воробьёва Е. Н., Шумахер Г. И., Хорева М. А., Осипова И. В. Дисфункция эндотелия - ключевое звено в патогенезе атеросклероза // Российский кардиологический журнал. — 2016. — №2 (82). — С. 84-91.
18. Гельцер Б. И., Бродская Т. А. Результаты исследования центрального давления у больных с хронической обструктивной болезнью лёгких // Терапевтический архив. — 2018. — Т. 80. — № 3. — С. 15-20.

19. Гендлин Г. Е. Скорость пульсовой волны и её прогностическое значение // Пленум - приложение к журналу «Сердце». — 2016. — № 6 (6). — С. 6-7.
20. Демографический ежегодник Узбекистана 1991 – 2003. Статистический сборник. Ташкент, Узбекистан. — 2004. — 116 с.
21. Дзизинский А. А., Протасов К. В. Артериальная жёсткость как новый фактор оценки прогноза артериальной гипертензии // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2016. — №6. — С. 209-215.
22. Димов А. С., Максимов Н. И. Сверхсмертность в России как медико-философская проблема // Российский кардиологический журнал. — 2011. — №1. — С. 90-96.
23. Долгов В. В. и др. Лабораторная диагностика нарушений обмена липидов. — Тверь: Губернская медицина. — 1999. — 56 с.
24. Ена Л. М., Артеменко В. О., Чаяло П. П. и др. Артериальная жёсткость и сосудистое старение // Практическая ангиология. — 2010. — №2. — С. 100-128.
25. Женщины и мужчины 2016. Госкомитет Республики Узбекистан по статистике. Ташкент. — 2019. — 42 с.
26. Жубрина Е. С. и др. Влияние терапии селективным бета1-блокатором бисопрололом и селективным бета1-блокатором с NO-модулирующими свойствами небивалолом на состояние баланса миокардиального коллагена у больных ХСН // Журнал сердечная недостаточность. — 2011. — Т. 12. — №5. — С. 260-266.
27. Жукова Т. В., Кот Ю. Г., Перський Е. Е. Возможный механизм участия механического напряжения стенок сосудов в возрастном развитии склероза // «Вестник Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина. Серия: биология. Харьков (Украина). — 2016. — Т. 3. — №729. — С. 21-24.
28. Землянская О. А. и др. Матриксные металлопротеиназы, С-реактивный белок и маркёры тромбинемии у больных со стабильной стенокардией и рестенозами после чрескожных коронарных вмешательств // Кардиология. — 2004. — Т. 44. — № 11. — С. 4-12.

29. Зенин Д. М. Атеросклеротическое поражение коронарных артерий у больных артериальной гипертонией: Автореферат диссертации на соискание степени кандидата медицинских наук. — Урал. — 2010. — 18 с.
30. Иваненко В. В., Ротарь О. П., Конради А. О. Взаимосвязь показателей жёсткости сосудистой стенки с различными сердечно-сосудистыми факторами риска // Артериальная гипертензия. — 2019. — Т. 15. — № 3. — С. 290-295.
31. Илюхин О. В., Калганова Е. Л., Илюхина М. В. и др. Скорость распространения пульсовой волны у больных с коронарным атеросклерозом // Кардиология. — 2015. — № 6. — С. 42-43.
32. Кадурина Т. И., Горбунова В. Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей,. - СПб. : ЭЛБИ. — 2019. — 704 с.
33. Капелько В. И. Ремоделирование миокарда: роль матриксных металлопротеиназ // Кардиология. — 2011. — №6. — С. 49-55.
34. Карпов Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д. Исследование ПРЕМЬЕРА: достижение целевого уровня артериального давления - успех в лечении ишемической болезни сердца // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2006. — №6. — С. 53-60.
35. Ким Л. Б. Соединительная ткань и проблема социально значимых заболеваний человека // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. — 2016. — Т. 8. — №1. — С. 162-170.
36. Кобалава Ж. Д. Старение и сердечно - сосудистая система // Приложение к журналу "Сердце". — 2016. — № 6. — С. 4-5.
37. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Ахметов Р. Е. Артериальная ригидность и центральное давление: новые патофизиологические и лечебные концепции // Артериальная гипертензия. — 2013. — Т. 16. — № 2. — С. 126-133.

38. Кобалава Ж. Д., Толкачева В. В., Котовская Ю. В. и др. Измерение жёсткости артерий и её клиническое значение // Кардиология. — 2015. — №1. — С. 63-71.
39. Курбанов Р. Д., Хошимов Ш. У., Ахмедова Ш. С., Алиева Р. Б., Зияева А. В., Ходиметова Ш. А., Шек А. Б. Особенности гипополипидемического и плейотропного действия статинов у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология Узбекистана. — Ташкент. — 2018. — №1. — С. 63-68.
40. Лауэрен С., Буссиер Х., Коллин К. и др. Повреждение крупных артерий при гипертензии // Артериальная гипертензия. — 2010. — Т. 16. — №2. — С. 115-125.
41. Лопатин Ю. М. Значение измерения аортального давления при артериальной гипертензии // Кардиология. — 2006. — №12. — С. 48-52.
42. Лопатин Ю. М., Илюхин О. В. Контроль жёсткости сосудов. Клиническое значение и способы коррекции // Сердце. — 2017. — Т. 6. № 3. — С. 128-132.
43. Марков Х. М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия // Кардиология. — 2015. — №12. — С. 62-72.
44. Мачеев В. С., Котовская Ю. В., Кобалава Ж. Д. Центральное артериальное давление: необходимый показатель для оценки сердечно-сосудистого риска и оценки характеристики антигипертензивной терапии? // Кардиология. — 2017. — № 9. — С. 15-23.
45. Мельникова Н. В., Звенигородская Л. А. Статины и возраст // Клиническая геронтология. — 2018. — №1. — С.30-34.
46. Милягин В. А., Филичкин Д. Е., Шпынев К. В. и др. Контурный анализ центральной и периферической пульсовых волн у здоровых людей и больных артериальной гипертензией // Артериальная гипертензия. — 2015. — Т. 15. — №1. — С.78-85.
47. Милягина И. В., Милягин В. А., Поздняков Ю. М. и др. Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI) — новый предиктор сердечно-

- сосудистого риска // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2018. — №7. — С. 22-26.
48. Моисеева Н. М., Пономарев Ю. А., Сергеева М. В. и др. Оценка показателей ригидности магистральных артерий по данным бифункционального суточного мониторирования АД и ЭКГ прибором VPLab // Артериальная гипертензия. — 2017. — Т. 13. — № 1. — С. 15-20.
49. Назаренко Г. И., Анохин В. Н., Кузнецов Е. А. и др. Кардиоваскулярные маркёры старения, их значение при ишемической болезни сердца // Российский кардиологический журнал. — 2015. — № 4 (54). — С. 47-52.
50. Назарова О. А., Масленникова О. М., Фомин Ф. Ю. Оценка эластических свойств сосудов в клинике внутренних болезней. — Иваново. — 2017. — 96 с.
51. Народное хозяйство Узбекской ССР. 1990. Ташкент, Узбекистан, — 1991. — 18 с.
52. Недогода С. В., Чаляби Т. А. Сосудистая жёсткость и скорость распространения пульсовой волны: новые факторы риска сердечно-сосудистых осложнений и мишени для фармакотерапии // Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов. — 2016. — № 4. — С. 34-42.
53. Недогода С. В., Лопатин Ю. М., Чаляби Т. А. и др. Изменение скорости распространения пульсовой волны при артериальной гипертензии // Южно-Российский медицинский журнал. — 2012. — № 3. — С. 39-43.
54. Никитин Ю. П., Лапицкая И. В. Артериальная жёсткость: показатели, методы определения и методологические трудности // Кардиология. — 2005. — № 11. — С. 113-120.
55. Оганов Р. Г. Концепция факторов риска как основа профилактики сердечно-сосудистых заболеваний // Врач. — 2015. — №7. — С. 3-6.
56. Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я. Стратегии профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации // Клиническая медицина. — 2012. — №3. — С. 4-7.

57. Оганов Р. Г., Концевая А. В., Калинина А. М. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2011. — № 4. — С.4-9.
58. Оганов Р. Г., Небиеридзе Д. В. Новые возможности использования модели SCORE в клинической практике // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2017. — №6(1). 125 с.
59. Олейников В. Е., Матросова И. Б., Борисочева Н. В. Клиническое значение исследования ригидности артериальной стенки // Кардиология. — 2009. — № 1. — С. 59-64.
60. Орлова Я. А., Агеев Ф. Т. Жёсткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции // Сердце. — 2016. — Т. 5. — № 2. — С. 65-69.
61. Орлова Я. А., Кулеев Б. Д., Рогоза А. Н. и др. Влияние комбинированной терапии ингибитором АПФ эналаприлом и тиазидоподобным диуретиком хлорталидоном на функциональное состояние магистральных артерий у амбулаторных больных с артериальной гипертонией // Артериальная гипертензия. — 2014. — Т. 10. — №4. — С. 202-205.
62. Осипова И. В., Антропова О. Н., Воробьева Е. Н., Симонова Г. И. и др. Оценка суммарного коронарного риска у лиц, чья профессия связана со стрессом // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2018. — №6. — С. 33-37.
63. Оттева Э. Н., Клинкова Е. В., Гарбузова О. Г. и др. Артериальная ригидность - маркёр развития сердечно-сосудистых заболеваний // Клиническая медицина. — 2012. — № 1. — С. 4-12.
64. Рогоза А. Н., Балахонова Т. В., Чихладзе Н. М. Современные методы оценки состояния сосудов у больных артериальной гипертонией. — Москва. — 2018. — 72 с.
65. Руководство по эксплуатации к прибору SphygmoCor. AtCor Medical. — 206 с.

66. Руководство по эксплуатации к прибору VaSeraVS - 1000 CAVI plus. Fukuda Denshi. — 105 с.
67. Савицкий Н. Н. Биофизические основы кровообращения и клинические методы изучения гемодинамики. — Л.: Медгиз. — 1963. — 406 с.
68. Сергиенко И. В., Семенова А. Е., Масенко В. П. и др. Влияние терапии статинами на динамику уровней сосудистого эндотелиального фактора роста и фактора роста фибробластов у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. — 2014. — № 8. — С.4-7.
69. Синицин В. Е. Современная роль компьютерно-томографической ангиографии в диагностике коронарного атеросклероза и ишемической болезни сердца // Кардиологический вестник. — 2016. — Т. 5. — № 2. — С. 53- 58.
70. Статистический ежегодник регионов Узбекистана. Ташкент. — 2015. — 26 с.
71. Сумин А. Н., Щеглова А. В., Федорова Н. В., Баштанова Т. Б. Оценка скорости пульсовой волны при кардиоваскулярных заболеваниях. Методические рекомендации. Кемерово. — 2014. — 84 с.
72. Турдиев Ш. М. Динамика уровня смертности населения в Узбекистане (краткий литературный обзор) // Биология и интегративная медицина. — 2018. — №4. — С. 20-26.
73. Федулов В. К., Соболева Г. Н., Рогоза А. Н. и др. Структурно-функциональное состояние сосудистой стенки у больных ишемической болезнью сердца, артериальной гипертонией и их сочетанием // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2016. — № 1. — С. 73-79.
74. Хлудеева Е. А. и др. Состояние оксидатного статуса и уровень матриксных металлопротеиназ у больных с различными формами ишемической болезни сердца // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. — 2017. — №25. — С. 71-74.

75. Хужманов У. М., Абдуллаходжаева Д. Г. Морфологическая характеристика атеросклероза и различных магистральных артерий в мужской популяции Ташкента // Медицинский журнал Узбекистана. — Ташкент: KO'NI-NUR. — 2017. — N5. — С. 84-85.
76. Шальнова С. А., Оганов Р. Г., Деев А. Д. Оценка и управление риском сердечно-сосудистых заболеваний у населения России // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2014. — №4. — С. 4-11.
77. Aggoun Y., Bonnet D., Sidi D. et al. Arterial mechanical changes in children with familial hypercholesterolemia // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. — 2012. — Vol. 20. — P. 2070-2075.
78. Anderson K. M., Wilson P. W., Odell P. M., Kannel W. B. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals // *Circulation*. — 2001. — Vol. 83. — P. 356-362.
79. Arnett D. K., Evans G. W., Riley W. A. Arterial stiffness: a new cardiovascular risk factor? // *American Journal of Epidemiology*. — 1994. — Vol. 15. — P. 669-682.
80. Asmar R., Rudnichi A., Blacher J. et al. Pulse pressure and aortic pulse wave are markers of cardiovascular risk in hypertensive populations // *American Journal of Hypertension*. — 2011. — Vol. 14. — P. 91-97.
81. Assmann G., Cullen P., Schulte H. et al. The Munster Heart Study (PROCAM) // *European Heart Journal*. — 1998. — Vol. 19 (Suppl. A). — P. A2-A11.
82. Bekaert S., De Meyer T., Rietzschel E. R. et al. For the Asklepios Investigators. Telomere length and cardiovascular risk factors in a middle-aged population free of overt cardiovascular disease // *Aging Cell*. — 2017. — Vol. 6. — P. 639-647.
83. Blankenberg S. et al. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase-3 and prognosis of patients with cardiovascular disease // *Circulation*. — 2003. — Vol. 107. — P. 1579-1585.

84. Boutouyrie P. New techniques for assessing arterial stiffness // *Diabetes Meted.* —2002. — Vol. 34. — P. 21-26.
85. Boutouyrie P., Tropeano A.I., Asmar R. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patient // *Journal of Hypertension.* — 2012. — Vol. 39. — P. 10-15.
86. Braunwald E. Unstable angina: a classification // *Circulation.* — 1989. — Vol. 80. — P. 410–414.
87. Brindle P., Emberson J., Lample F. et al. Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study // *BMJ.* — 2013. — Vol. 327. — P. 1267-1270.
88. British Heart Foundation. 2019 Coronary heart disease statistics, <http://www.heartstats.org/datapage.asp?id=6799> (дата обращения 22.03.2020).
89. Brouillette S. W., Moore J. S., McMahon A. D. et al. For the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Telomere length, risk of coronary heart disease, and statin treatment in the West of Scotland Primary Prevention Study: a nested case-control study // *Lancet.* — 2017. — Vol. 369. — P. 107-114.
90. Brower G.L. et al. The relationship between myocardial extracellular matrix remodeling and ventricular function // *European Journal of Cardio-thoracic Surgery.* — 2006. — Vol. 30. — P. 604-610.
91. Ceriello A., Quagliaro L., Piconi L. et al. Effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion molecules and oxidative stress generation and the possible role of simvastatin treatment // *Diabetes.* — 2014. — Vol. 53. — P. 701-710.
92. Chatzizisis Y. S., Giannoglou G. D. Coronary hemodynamics and atherosclerosis wall stiffness: A vicious cycle // *Medical Hypotheses.* — 2017. — Vol. 12. — P. 1048-1057.
93. Chen C-H., Nevo E., Fetics B. et al. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function // *Circulation.* — 2015. — Vol. 95. — P. 1827-1836.

94. Cheung P-Y. et al. Matrix metalloproteinase-2 contributes to ischemia-reperfusion injury in the heart // *Circulation*. — 2000. — Vol. 101. — P. 1833-1839.
95. Chirinos J., Zambrano J., Chakko S. et al. Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease // *Journal of Hypertension*. — 2015. — Vol. 45. — P. 980-985.
96. Cleutjens J. P. M. et al. Regulation of collagen degradation in the rat myocardium after infarction // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. — 1995. — Vol. 27. — P. 1281-1292.
97. Conroy R. M., Pyorala K., Fitzgerald A. P. et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project // *European Heart Journal*. — 2013. — Vol. 24. — P. 987-1003.
98. Covic A., Haydar P., Bhamra-Ariza A. A. et al. Aortic pulse wave velocity and arterial wave reflections predict the extent and severity of coronary artery disease in chronic kidney disease patients // *Journal of Nephrology*. — 2015. — Vol. 18. — P. 388-396.
99. Creemers E.E. et al. Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction: a new approach to prevent heart failure? // *Circulation Research*. — 2001. — Vol. 89. — P. 201-210.
100. Cruickshank K., Riste L., Anderson S.G. et al. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? // *Circulation*. — 2012. — Vol. 106. — P. 2085-2090.
101. D'Dollery C. M., McEwan J. R. and Henney A. M. Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease // *Circulation Research*. — 1995. — Vol. 77. — P. 863–878.
102. D'Agostino R. B., Russel M. W., Huse D. M. et al. Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham Study // *American Heart Journal*. — 2000. — Vol. 139. — P. 272-281.
103. Dawber T. R., Meadors G. F., Moore F. E. Epidemiologic approaches to heart disease: The Framingham Study // *American Journal of Public Health*. — 1951. — Vol. 41. — P. 279-286.

104. DeLoach S. S., Townsend R. R. Vascular stiffness: its measurements and significance for epidemiologic and outcome studies // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. — 2018. — Vol. 3. — P. 184-192.
105. Devereux R., Pini R., Aurigemma G., Roman M. Measurement of left ventricular mass: methodology and expertise // *Journal of Hypertension*. — 1997. — Vol. 15. — P. 801-809.
106. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2015 // *European Heart Journal*. — 2015. — Vol. 10. — P. 933-989.
107. Dzenkeviciute V., Sapoka V., Kasiulevicius V. et al. Value of Duke treadmill score in predicting coronary artery lesion and the need for revascularization // *Polish Heart Journal*. — 2017. — Vol. 75(5). — P. 439-444. doi: 10.5603/KP.a2017.0032.
108. Filipovsky J., Mayer J., Dolejsova M. The assessment of carotid-femoral distance for aortic pulse wave velocity: should it be estimated from body height? // *Artery Research*. — 2018. — Vol. 4. — P. 19-23.
109. Filipovsky J., Ticha M., Cifkova R. et al. Large artery stiffness and pulse wave reflection: results of a population based study // *Blood Pressure*. — 2015. — Vol. 14. — P. 45-52.
110. Flex A., Gaetani E., Angelini F. et al. Proinflammatory genetic profiles in subjects with peripheral arterial occlusive disease and critical limb ischemia // *Journal of Internal Medicine*. — 2007. — Vol. 262. — P. 124-130.
111. Franklin S. S., Khan S. A., Wong N. D. et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham heart study // *Circulation*. — 1999. — Vol. 100. — P. 354-360.
112. Fukumoto Y., Libby P., Rabkin E. et al. Statin alter smooth muscle cell accumulation and collagen content in established atheroma of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits // *Circulation*. — 2011. — Vol. 103. — P. 993-999.
113. Gary E. M. Pulse wave form analysis and arterial wall properties // *Journal of Hypertension*. — 2013. — Vol. 7. — P. 41-110.

114. Ghilardi G., Biondi M.A., DeMonti M., Turri O., Guagnellini E. and Scorza R. Matrix metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinase-3 gene promoter polymorphisms are associated with carotid artery stenosis // *Stroke*. — 2002. — Vol. 33. — P. 2408–2412.
115. Giannattasio C., Achilli F., Failla M. et al. Radial, carotid and aortic distensibility in congestive heart failure: effects of high-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor or low-dose association with angiotensin type 1 receptor blockade // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2012. — Vol. 39. — P. 1275-1282.
116. Giansante C., Fiotti N. Insights into human hypertension: the role of endothelial dysfunction // *Journal of Human Hypertension*. — 2016. — Vol. 20. — P. 725-726.
117. Gidding S. S., Rana J. S., Prendergast C., McGill H. et al. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Risk Score in Young Adults Predicts Coronary Artery and Abdominal Aorta Calcium in Middle Age: The CARDIA Study. // *Circulation*. — 2016. — Vol. 12. — P. 139-146.
118. Global programmer on evidence for health policy. WHO, World health report; —2002.
119. Hansen T., Staessen J., Pedersen T. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in general population // *Circulation*. — 2016. — Vol. 113. — P. 664-670.
120. Hayashi H. Arterial stiffness: a new cardiovascular risk factor // *Journal of Organic Chemistry*. — 1988. — Vol. 53. — P. 113-120.
121. Hayashi M. et al. Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction // *Circulation*. — 2013. — Vol. 107. — P. 2559-2565.
122. Hedblad B., Wicstrand J., Janzon L. et al. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: main results from

- the beta-blocker cholesterol-lowering asymptomatic plaque study (BCAPS) // *Circulation*. — 2001. — Vol. 103. — P. 1721-1726.
123. Henney A. M., Wakeley P. R., Davies M. J. et al: Localization of stromelysin gene expression in atherosclerotic plaques by in situ hybridization // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. — 1991. — Vol. 88. — P. 8154–8158.
124. Henry R. M., Kostense P. J., Spijkerman A. M. et al. Hoorn Study. Arterial stiffness increases with deterioration glucose tolerance status: the Hoorn Study // *Circulation*. — 2013. — Vol. 107. — P. 2089-2095.
125. Hernandez R., Silva H., Velasco M. et al. Hypertension in several Latin American cities: the cardio vascular Risk Factors Multiple Evolution in Latin America (CARVELA) study // *Journal of Hypertension*. — 2010. — Vol. 28. — P. 24-34.
126. Hippisley-Cox J., Coupland C., Vinogradova Y. et al. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study // *BMJ*. — 2017. — Vol. 335 (7611). — P. 136-141.
127. Hlimonenko I., Meigas K., Margus Viigimaa M. et. al. Aortic and arterial pulse wave velocity in patients with coronary heart disease of different severity // *Estonian Journal of Engineering*. — 2018. — Vol. 4 (2). — P. 167–176.
128. Hoeks A. P., Brands P. J., Smeets F. A. Assessment of the arterial distensibility of superficial arteries // *Ultrasound in Medicine and Biology*. — 1990. — Vol. 16. — P. 121-128.
129. Hojo Y. et al. Matrix metalloproteinase-3 expression by interaction between monocytes and vascular endothelial cells // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. — 2010. — №32 (8). — P. 1459-1468.
130. [http:// www. demoscope.ru/weekly/2009/0369/barom02.php](http://www.demoscope.ru/weekly/2009/0369/barom02.php) (дата обращения 28.03.2020).

131. Hu H., Cui H., Han W. et al. A cutoff point for arterial stiffness using the cardio-ankle vascular index based on carotid arteriosclerosis // *Hypertension Research*. — 2013. — Vol. 36 (4). — P. 334-341.
132. Huang C. I., Chen M. F., Jeng J. S. et al. Post-challenge hyperglycemic spike associate with arterial stiffness // *International Journal of Clinical Practice*. — 2017. — Vol. 61. — P. 397-402.
133. Humphries S. E., Luong L. L., Talmud P. J. et al. The 5A/6A polymorphism in the promoter of the stromelysin-1 (MMP-3) gene predicts progression of angiographically determined coronary artery disease in men in the LOCAT Gemfibrozil Study // *Atherosclerosis*. — 1998. — Vol. 139. — P. 49–56.
134. Humphries S. E., Martin S., Cooper J. and Miller G. Interaction between smoking and the stromelysin-1 (MMP3) gene 5A/6A promoter polymorphism and risk of coronary heart disease in healthy men // *Annals of Human Genetics*. — 2002. — Vol. 66. — P. 343–352.
135. Ichiro W., Hiroshi M. Association of acute-phase reactants with arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus // *Clinica Chimica Acta*. — 2016. — Vol. 365. — P. 230-235.
136. Ikeda U., Shimuda K. Matrix metalloproteinases and coronary artery disease // *Clinical Cardiology*. — 2013. — Vol. 26. — P.55-59.
137. Ikonomidis I., Lekakis J., Papadopoulos C. Incremental value of pulse wave velocity in the determination of coronary microcirculatory dysfunction in never-treated patient with essential hypertension // *American Journal of Hypertension*. — 2008. — Vol. 21. — P. 806-813.
138. Isnard R.N., Pannier B.M., Laurent S. et al. Pulsatile diameter and elastic modulus of the aortic arch in essential hypertension: a noninvasive study // *JACC*. — 1989. — Vol. 13. — P. 399-405.
139. Jatoi N. A., Mahmud A., Benett K. Assessment of arterial stiffness in hypertension: comparison of oscillometric (Arteriograph), piezoelectric (Complior) and tonometric (SphygmoCor) techniques // *Journal of Hypertension*. — 2017. — Vol. 27. — P. 2186-2191.

140. Jeremy R. W., Huang H., Hwa J., McCarron H., Hughes C. F., Richards J. G. Relation between age, arterial distensibility, and aortic dilatation in the Marfan syndrome // *American Journal of Cardiology*. — 1994. — Vol. 74. — 369–373.
141. Joseph L., Shykoff B. Arterial stiffness: clinical relevance, measurement, and treatment // *Journal of Hypertension*. — 2015. — Vol. 2. — P. 29-40.
142. Jousilahti P., Vartiainen E., Tuomilehto J. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study 14786 middleaged men and women in Finland // *Circulation*. — 2009. — Vol. 99. — P. 1465-1472.
143. Ju W., Kim J. W., Park N. H., Song Y. S., Kim S. C., Kang S. B. and Lee H. P. Matrix metalloproteinase-1 promoter polymorphism and epithelial ovarian cancer: does ethnicity matter? // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. — 2007. — Vol. 33. — P. 155–160.
144. Jugdutt B. I., Ventricular remodeling after infarction and the extracellular collagen matrix: when is enough? // *Circulation*. — 2003. — Vol. 108. — №11. — P. 1395-1403.
145. Kadota K., Takamura N., Aoyagi K. et al. Availability of cardio-ankle vascular index (CAVI) as a screening tool for atherosclerosis // *Circulation*. — 2018. — Vol. 72. — P. 304-308.
146. Kannel W. B. Fifty years of Framingham study contributions to understanding hypertension // *Journal of Human Hypertension*. — 2010. — Vol. 14. — P. 83-90.
147. Kannel W. B., Dawber T. R., McGee D. L. et al. Perspectives on systolic hypertension. The Framingham study // *Circulation*. — 2011. — Vol. 61. — P. 1179-1182.
148. Kingwell B. A., Waddell T. K., Medley T. L. et al. Large artery stiffness predicts ischaemic threshold in patients with coronary artery disease // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2012. — Vol. 10. — P. 1637-1643.
149. Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of

- Cardiology // ESC Scientific Document Group European Heart Journal. — 2019. — Vol. 41. — Issue 3. — P. 407–477, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>.
150. Kohji S., Utino J., Otsuka K. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle-vascular index (CAVI) // *Atherosclerosis Thrombosis*. — 2016. — Vol. 13. — P. 101-107.
151. Kontopoulos A. G., Athyros V. G., Pehlivanidis A. N. et al. Long-term treatment effect of atorvastatin on aortic stiffness in hypercholesterolaemic patients // *Current Medical Research and Opinion*. — 2013. — Vol. 19. — P. 22-27.
152. Kool M. J., Hoeks A. P., Struijker Boudier H. A. et al. Short and long-term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers // *Journal of the American College of Cardiology*. — 1993. — Vol. 22. — P. 1881-1886.
153. Kubota Y. Cardio-Ankle Vascular Index is a predictor of cardiovascular events // *Artery Research Journal*. — 2019. — Vol. 5. — P. 91-96.
154. Kubozono T., Miyata M., Ueyama K. et al. Clinical significance and reproducibility of new arterial distensibility index // *Circulation*. — 2017. — Vol. 71. — P. 89-94.
155. Lacolley P., Regnault V. Basic principles and molecular determinants of arterial stiffness // In: *Central aortic blood pressure* / Ed. By S. Laurent, J. Cockcroft. - France: Elsevier. — 2018. — P. 27-34.
156. Lakatta E. G. Cardiovascular ageing in health sets the stage for cardiovascular disease // *Heart, Lung and Circulation*. — 2012. — Vol. 11. — P. 76-91.
157. Lakatta E. G., Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: part I: aging arteries: a «set up» for vascular disease // *Circulation*. — 2013. — Vol. 107. — P. 139-146.
158. Lalu M. M. et al. Ischaemia-reperfusion injury activates matrix metalloproteinases in the human heart // *European Heart Journal*. — 2015. — Vol. 26. — P. 27-35.
159. Lanfear D. D., Marsh S., Cresci S., Shannon W. D., Spertus J. A. and McLeod H. L. Genotypes associated with myocardial infarction risk are more common in

African Americans than in European Americans // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2004. — Vol. 44. — P. 165–167.

160. Laurent S. Arterial stiffness: intermediate or surrogate endpoint for cardiovascular events? // *European Heart Journal*. — 2015. — Vol.26. — P. 1152-1154.

161. Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients // *Journal of Hypertension*. — 2001. — Vol. 37. — P. 1236-1241.

162. Laurent S., Boutouyrie P., Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness // *Journal of Hypertension*. — 2015. — Vol. 45. — P. 1050-1055.

163. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al. On behalf of European Network for Noninvasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications // *European Heart Journal*. — 2016. — Vol. 27. — P. 2588-2605.

164. Laurent S., Kingwell B., Bank A. et al. Clinical application of arterial stiffness: therapeutics and pharmacology // *American Journal of Hypertension*. — 2012. — Vol. 15. — P. 453-458.

165. Lijnen, H. R. Plasmin and matrix metalloproteinases in vascular remodeling // *Thrombosis and Haemostasis*. — 2001. — Vol. 86. — P. 324-333.

166. Liu Y., Wang D. H., Liao X. X. et. al. Increased brachial-ankle pulse wave velocity is associated with impaired endothelial function in patients with coronary artery disease // *Chinese Medicine Journal*. — 2016. — Vol. 119. — P. 1866–1870.

167. Loftus I. M., Naylor A. A., Goodall S., Crowther M., Jones L., Bell P. R. and Thompson M. M. Increased matrix metalloproteinase-9 activity in unstable carotid plaques: a potential role in acute plaque disruption // *Stroke*. — 2000. — Vol. 31. — P. 40–47.

168. Mack W. J., Slater C. C., Xiang M. et al. Elevated subclinical atherosclerosis associated with oophorectomy is related to time since menopause rather than type of menopause // *Fertility and Sterility*. — 2014. — Vol. 82. — P. 391-339.

169. Mackenzie I. S., Wilkinson I. B., Cockcroft J. R. Assessment of arterial stiffness in clinical practice // *Quarterly Journal of Medicine*. — 2012. — Vol. 95. — P. 67-74.
170. Mahmud A., Feely J. Antihypertensive drugs and arterial stiffness // *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. — 2013. — Vol. 1. — P. 65-76.
171. Mahmud A., Feely J. Determinants of stiffness arteries in the normotensive and hypertensive population // *Journal of Hypertension*. — 2012. — Vol. 20. — P. 1-89.
172. Mahmud A., Feely J. Effect of smoking on arterial stiffness and pulse pressure amplification // *Journal of Hypertension*. — 2013. — Vol. 41. — P. 183-187.
173. Mahmud A., Feely J. Reduction in arterial stiffness with angiotensin II antagonist is comparable with and additive to ACE inhibition // *American Journal of Hypertension*. — 2012. — Vol. 15. — P. 321-325.
174. Mattace-Raso F. U., Van der Cammen T. J., Hofman A. et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study // *Circulation*. — 2016. — Vol. 113. — P. 657-663.
175. McEniery C. M., Cockcroft J. R. Pathogenesis of cardiovascular events in response to high central blood pressure // In: *Central aortic blood pressure* / Ed. by S. Laurent, J. Cockcroft. — France: Elsevier. — 2018. — P. 55-60.
176. McVeigh G. E., Hamilton P. K., Morgan D. R. Evaluation of mechanical arteries properties: clinical, experimental therapeutic aspects // *Clinical Science*. — 2012. — Vol. 102. — P. 51-67.
177. Medley T. L., Kingwell B. A., Gatzka C. C., Pillay P. and Cole T. J. Matrix metalloproteinase-3 genotype contributes to age-related aortic stiffening through modulation of gene and protein expression // *Circulation Research*. — 2003. — Vol. 92. — P. 1254–1261.
178. Meinders J. M., Kornet L., Brands P. J. et al. Assessment of local pulse wave velocity in arteries using 2D distension waveforms // *Ultrasonic Imaging*. — 2001. — Vol. 23. — P. 199-215.

179. Mitchell G. F., Parise H., Benjamin E. J. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study // *Journal of Hypertension*. — 2014. — Vol.43. — P. 1239-1245.
180. Nakamura K., Tomaru T., Yamamura S. et al. Cardio-ankle vascular index is a candidate predictor of coronary atherosclerosis // *Circulation* — 2008. — Vol. 72, № 4. — P. 598–604.
181. Newby A. C Dual role of matrix metalloproteinases (matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture // *Physiological Reviews*. — 2013. — Vol. 85. — P. 1-31.
182. Nicholos W. W., O'Rourke M. E. *Vascular impedance in McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles*. London: Edward Arnold. —1998. — 345 p.
183. Nichols W. W., O'Rourke M. F.: *McDonald's blood flow in arteries; Theoretical, experimental and clinical principals*. Fifth Edition. Oxford University Press. —2015. — 607 p.
184. Nilsson P. M., Boutouyrie P., Laurent S. Vascular aging: a tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment and prevention // *Journal of Hypertension*. — 2009. — Vol. 54. — P. 3-10.
185. Nilsson P. M., Lube E., Laurent S. The early life origins of vascular ageing and cardiovascular risk: the EVA syndrome // *Journal of Hypertension*. — 2018. — Vol. 26. — P. 1049-1057.
186. Okura T., Watanabe S., Kurata M. Relationship between Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) and carotid atherosclerosis in patients with essential hypertension // *Hypertension Research*. — 2014. — Vol. 30. — P. 335-340.
187. Oliver J. J., Webb D. J. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. — 2013. — Vol. 23. — P. 554-566.
188. Oren A., Vos L. E., Uiterwaal C. S. Aortic stiffness and carotid intimal-media thickness: two independent markers of subclinical vascular damage in young adults? // *European Journal of Clinical Investigation*. — 2003. — Vol. 33. — P. 949-954.

189. Orn S., Manhenke C., Squire I. B. Plasma MMP-3, MMP-9 and N-BNP in long-term survivors following complicated myocardial infarction: relation to cardiac magnetic resonance imaging measures of left ventricular structure and function // *Journal of Cardiac Failure*. — 2017. — Vol. 13. — P. 843-849.
190. Ornish D., Lin J., Daubenmier J. Increased telomerase activity and comprehensive lifestyle changes: a pilot study // *Lancet Oncology*. — 2018. — Vol. 9. — P. 1048-1057.
191. O'Rourke M. F. Ascending aortic pressure wave indices and cardiovascular disease // *American Journal of Hypertension*. — 2014. — Vol. 17. — P. 721-723.
192. O'Rourke M. F., Kelly R. P. Wave reflection in the systemic circulation and its implications in ventricular function // *Journal of Hypertension*. — 1993. — Vol. 11. — P. 327-337.
193. O'Rourke M. F., Nichols W. W. Aortic diameter, aortic stiffness, and wave reflection increase with age and isolated systolic hypertension // *Journal of Hypertension*. — 2015. — Vol. 45. — P. 652-658.
194. O'Rourke M. F., Staessen J. A., Vlachopoulos C. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values // *Journal of Hypertension*. — 2012. — Vol. 15. — P. 426-444.
195. Pannier B., Guerin A. P., Marchais S. J. et al. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients // *Journal of Hypertension*. — 2015. — Vol. 45. — P. 592-596.
196. Parati G., Luciano B. How to assess arterial compliance in humans // *Journal of Hypertension*. — 2016. — Vol. 24. — P. 1009-1012.
197. Park H. E., Choi S. Y., Kim M. K., Oh B. N. Pulse wave velocity reflects coronary atherosclerosis in patients with abnormal glucose metabolism: Assessment with 256 slice multi-detector computed tomography // *Journal of Cardiology*. — 2012. — Vol. 60(5). — P. 372-376.
198. Peeters W. et al. Collagenase matrix metalloproteinase-8 expressed in atherosclerotic carotid plaques is associated with systemic cardiovascular outcome // *European Heart Journal*. — 2011. — Vol. 32. — P. 2314-2325.

199. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration , SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe, *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 25, 1 July 2021, Pages 2439–2454, doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309
200. Piepoli M. F, Hoes A. W., Agewall S. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) // *European Heart Journal*. — 2016. — Vol. 37. — Issue 29. — P. 2315–2381, doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106.
201. Pladys P., Sennlaub F., Brault S. et al. Microvascular rarefaction and decreased angiogenesis in rats with fetal programming of hypertension associated with exposure to a low protein diet in utero // *American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. — 2015. — Vol. 289. — P. 1580-1588.
202. Rajzer M., Klocek M., Kawecka-Jaszcz K. Effect of amlodipine, quinapril, and losartan on pulse wave velocity and plasma collagen markers in patients with mild-to-moderate arterial hypertension // *American Journal of Hypertension*. — 2013. — Vol. 16 (6). — P. 439-444.
203. Reference Value for Arterial Stiffness Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: establishing normal and reference values // *European Heart Journal*. — 2010. — Vol. 31. — P. 2338-2350.
204. Rothwell P. M., Gutnikov S. A., Warlow C. P. Final Results of the European Carotid Surgery Trial // *Stroke*. —2003. — Vol. 34. — P. 514–523.
205. Safar M. E. Systolic blood pressure, pulse pressure and arterial stiffness as cardiovascular risk factors // *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. — 2011. — Vol. 10. — P. 257-261.

206. Safar M. E., Levy B. I., Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases // *Circulation*. — 2013. — Vol. 107. — P. 2864-2869.
207. Safar M. E., London G. M. Therapeutic studies and arterial stiffness in hypertension: recommendation of the European Society of hypertension // *Journal of Hypertension*. — 2010. — Vol. 18. — P. 1257-1261.
208. Sakata Y. et al. Activation of matrix metalloproteinases precedes left ventricular remodeling in hypertensive heart failure rats: its inhibition as a primary effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor // *Circulation*. — 2014. — Vol. 109. — P. 2143-2149.
209. Samnegård A., Silveira A., Lundman P. et al. Serum matrix metalloproteinase-3 concentration is influenced by MMP-3-1612 5A/6A promoter genotype and associated with myocardial infarction // *Journal of Internal Medicine*. — 2005. — Vol. 258. — P. 411–419.
210. Satoh N., Shimatsu A., Kato Y. et al. Evaluation of the cardio-ankle vascular index, a new indicator of arterial stiffness independent of blood pressure, in obesity and metabolic syndrome // *Hypertension Research*. — 2018. — Vol. 31. — P. 1921-1930.
211. Schulze C. J. et al. Imbalance between tissue inhibitor of metalloproteinase-4 and matrix metalloproteinases during acute myocardial ischemia-reperfusion injury // *Circulation*. — 2003. — Vol. 107. — P. 2487-2492.
212. Schwarz A., Haberbosch W., Tillmanns H. and Gardemann A. The stromelysin-1 5A/6A promoter polymorphism is a disease marker for the extent of coronary heart disease // *Disease Markers*. — 2002. — Vol. 18. — P. 121–128.
213. Shaper A. G., Pocock S. I., Walker M. et al. British Regional Heart Study: Cardiovascular risk factors in middle-aged men in 24 towns // *BMJ*. — 2001. — Vol. 283. — Issue 18. — P. 11-16.
214. Shirai K. A new world of vascular function developed by CAVI // In: *CAVI as a novel indicator of vascular function*. — Toho University. — Japan. — 2013. — P. 16-29.

215. Shirai K. Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) as a Novel Indicator of Arterial Stiffness: Theory, Evidence and Perspectives // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. — 2011. — Vol. 18. — P. 924-939.
216. Silence J., Collen D. and Lijnen H. R. Reduced atherosclerotic plaque but enhanced aneurysm formation in mice with inactivation of the tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) gene // *Circulation Research*. — 2002. — Vol. 90. — P. 897–903.
217. Spác J., Soucek M., Riháček I., Nemcová H., Pluháček L. Aortic pulse wave velocity in patients with metabolic syndrome and hypertension treated with sartans // *Vnitřní lékařství*. — 2010. — Vol. 56 (8). — P. 880-883.
218. Spinale F. G. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function // *Physiological Reviews*. — 2007. — Vol. 87. — P. 1285-1342.
219. Sugawara J., Hayashi K., Yokoi T. et al. Brachial-ankle pulse wave velocity: an index of central arterial stiffness? // *Journal of Human Hypertension*. — 2015. — Vol. 19. — P. 401-406.
220. Sundström J. et al. Relations of plasma total TIMP-1 levels to cardiovascular risk factors and echocardiographic measures: the Framingham heart study // *European Heart Journal*. — 2014. — №25. — P. 1509-1516.
221. Sutton-Tyrrell K. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults // *Circulation*. — 2015. — Vol. 111. — P. 3384-3390.
222. Sutton-Tyrrell K., Mackey R., Holubkov R. Measurement variation of aortic pulse wave velocity in the elderly // *Circulation*. — 2017. — Vol. 56. — P. 1653-1658.
223. Suzuki K., Ishizuka N., Miyashita Y. et al. Seeking Standardization of Non-invasive, Non-blood Pressure Dependent Examination Using CAVI (Cardio-Ankle Vascular Index): Epidemiological Examination of Standard Figures and Their Validity // *The Niigata Journal of Medical Technology*. — 2014. — Vol. 48. — P. 2-10.

224. Takaki A., Ogawa H., Wakeyama T. et al. Cardio-Ankle Vascular Index is superior to brachial-ankle pulse wave velocity as an index of arterial stiffness // *Hypertension Research*. — 2018. — Vol. 31. — P. 1347-1355.
225. Takazawa K., Kobavashi H., Shindo N. et al. Relationship between radial and central arterial pulse wave and evaluation of central aortic pressure using the radial arterial pulse wave // *Journal of Hypertension*. — 2017. — Vol. 30. — P. 219-228.
226. Simpson T., Kruelen T., Herman M. V., Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determination // *American Journal of Cardiology*. — 1996. — Vol. 37. — P. 7-11.
227. Terashima M., Akita H., Kanazawa K. et al. Stromelysin promoter 5A/6A polymorphism is associated with acute myocardial infarction // *Circulation*. — 1999. — Vol. 99. — P. 2717-2719.
228. Terpsta W. F., May J. F., Smit A. J. Effect of lisinopril on intima-media thickness in previously untreated, elderly hypertensive patient (the EL VERA trial) // *Journal of Hypertension*. — 2014. — Vol. 22. — P. 1309-1316.
229. Thorn T., Haase N., Rosamond W. Heart disease and stroke statistics – 2016 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee // *Circulation*. — 2016. — Vol. 6. — P. e85-e151.
230. Tomiyama H., Yamashina A., Arai T. Influences of age and gender on results of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurements – a survey 12517 subjects // *Atherosclerosis*. — 2013. — Vol. 166. — P. 303-309.
231. Tomoyuki Y., Yoshizawa M., Saijo Y. et al. Brachio-ankle pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index (CAVI) // *Biomedicine and pharmacotherapy*. — 2014. — Vol. 10. — P. 321-324.
232. Tyagi S. C. et al. Co-expression of tissue inhibitor and matrix metalloproteinase in myocardium // *Journal of the Molecular and Cellular Cardiology*. — 1995. — Vol. 27 (10). — P. 2177-2189.
233. Utsugi M., Saijo Y., Kishi R. A review of epidemiological studies about pulse wave velocity for prevention of cardiovascular disease // *Nippon Koshu Eisei Zasshi*. — 2015. — Vol. 52. — P. 115-117.

234. Van Bortel L.M., Struijker-Boudier H.A., Safar M.E., Pulse pressure arterial stiffness, and drug treatment of hypertension // *Journal of Hypertension*. — 2011. — Vol. 38. — P. 914-921.
235. Van Bortela L. M., Laurent S., Boutouyrie P. et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity // *Journal of Hypertension*. — 2012. — Vol. 30. — P. 445-448.
236. Van der Lleijden-Spek J. J., Staessen J. A., Fagard R. H. et al. Effect of age on brachial artery wall properties differs from the aorta and is general dependent // *Journal of Hypertension*. — 2010. — Vol. 35. — 637 p.
237. Van People N. M., Grobbee D. E., Bost M. L. et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study // *Stroke*. — 2001. — Vol. 32. — P. 454-460.
238. Van Zwieten P. A. Angiotensin II receptor antagonists (AT1-blockers, ARBs, sartans): similarities and differences // *Netherlands Heart Journal*. — 2012. — Vol. 14 (11). — P. 381–387.
239. Vermeersch S. J., Rietzschel E. R., De Buyzere M. L. et al. Distance measurements for the assessment of carotid to femoral pulse wave velocity // *Journal of Hypertension*. — 2019. — Vol. 27. — P. 2377-2385.
240. Veronique L. R., Alan S. G., Donald M. L. et al. Heart Disease and Stroke Statistics - 2017 Update A Report From the American Heart Association // *Circulation*. — 2017. — Vol. 123. — P. e18-e209.
241. Visse R., Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry // *Circulation Research*. — 2013. — Vol. 92. — P. 827-839.
242. Vlachopoulos C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2010. — Vol. 55. — P. 1318-1327.

243. Wang C. Y., Lui P. Y., Liao J. K. Pleotropic effects of statin therapy: molecular mechanism and clinical results // *Trends in Molecular Medicine*. — 2018. — Vol. 14. — P. 37-44.
244. Wang K.-L., Cheng H.-M., Chuang S.-Y. Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality? // *Journal of Hypertension*. — 2019. — Vol 27. — P. 461-467.
245. Weber T., Auer J., O'Rourke M. F. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease // *Circulation*. — 2014. — Vol. 109. — P. 184-189.
246. White A. J., Duffy S. J., Walton A. S. et al. Matrix metalloproteinase-3 and coronary remodelling: implications for unstable coronary disease // *Cardiovascular Research*. — 2007. — Vol. 75. — P. 813–820.
247. Wilkinson I. B., MacCallum H., Hupperetz P. C. Change in the derived central pressure waveform and pulse pressure in response to angiotensin II and noradrenaline in man // *Journal of Physiology*. — 2011. — Vol. 350. — P. 451-550.
248. Wilkinson I. B., Prasad K., Hall I. R. Increased Central Pulse Pressure and Augmentation Index in Subject with Hypercholesterolaemia // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2012. — Vol .39. — P. 1005-1011.
249. McEvoy J., McCarthy C., Bruno R. et al. 2024 ESC/ESH Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension: The Task Force for the management of elevated blood pressure and hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. — 2024. — Vol. 45. — Issue 38., — P. 2439–2454, doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309.
250. Willum-Hansen T., Staessen J. A., Torp-Pedersen C. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population // *Circulation*. — 2016. — Vol. 113. — P. 664-670.
251. World Population, Data Sheet. Population Reference Bureau, 2017.
252. World Population, Data Sheet. Population Reference Bureau, 2018.

253. Yambe T., Yoshizawa M., Saijo Y. Brachio-ankle pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index (CAVI) // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. — 2014. — Vol. 58 (Suppl. 1). — P. S95-S98.
254. Yasmin, Wallace S., McEniery C. M., Dakham Z., Pusalkar 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 // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. — 2005. — Vol. 25. — P. 372.
255. Yingchoncharoen T., Limpijankit Jongjirasiri S. Arterial stiffness contributes to coronary artery disease risk prediction beyond the traditional risk score (RAMA-EGAT score) // *Heart Asia*. — 2012. doi: 10.1136/heartasia-2011-01079 (дата обращения 05.03.2020).
256. Yoon S., Tromp G., Vongpunsawad S., Ronkainen A., Juvonen T. and Kuivaniemi H. Genetic analysis of MMP3, MMP9, and PAIAI-1 in Finnish patients with abdominal aortic or intracranial aneurysms // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. — 1999. — Vol. 265. — P. 563–568.
257. Zouridakis E. et al. Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris // *Circulation*. — 2004. — Vol. 110. — P. 1747-1753.

## **СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ ЕДИНИЦ, СИМВОЛОВ И ТЕРМИНОВ**

5A	пять последовательных аденидов
6A	шесть последовательных аденидов
AA	аортальная аугментация
AG	артериальная гипертензия
AGT	антигипертензивная терапия
AD	артериальное давление
AKШ	аортокоронарное шунтирование
ALT	аланинаминотрансфераза
AO	абдоминальное ожирение
Ao	аорта
АСБ	атеросклеротическая (ие) бляшка (и)
AST	аспартатаминотрансфераза
БКК	блокаторы кальциевых каналов
BM	внеклеточный матрикс
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВСА	внутренняя сонная артерия
ВСУЗИ	внутрисосудистое ультразвуковое исследование
вчСРБ	высокочувствительный С-реактивный белок
ГД	гемодинамика
ГЛЖ	гипертрофия левого желудочка
ГМГ-КоА	3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А
ГМК	гладкомышечные клетки
ГУ	Государственное Учреждение

ГХС	гиперхолестеринемия
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДДЛЖ	диастолическая дисфункция левого желудочка
ДЛП	дислипидемия
д.м.н.	доктор медицинских наук
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ДП	двойное произведение
ДЭ	дисфункция эндотелия
ЕД	единица действия
ЕОК	Европейское общество кардиологов
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
иАПФ	ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИК	индекс курильщика
ИЛ	интерлейкин
иММЛЖ	индекс массы миокарда левого желудочка
иММП	ингибитор (ы) матриксной (ых) металлопротеиназы
ИМТ	индекс массы тела
КА	коронарная (ые) артерия (ии)
КАс	коэффициент атерогенности
КАГ	коронароангиография
к.б.н.	кандидат биологических наук
КДО	конечно-диастолический объём
КДР	конечно-диастолический размер
КСО	конечно-систолический объём
КСР	конечно-систолический размер
КТ	конечная (ые) точка (и)
ЛЖ	левый желудочек
ЛКА	левая коронарная артерия

ЛП	левое предсердие
ЛПИ	лодыжечно-плечевой индекс
МЖП	межжелудочковая перегородка
ММЛЖ	масса миокарда левого желудочка
ММП	матриксная (ы) металлопротеиназа (ы)
МРТ	магнитно-резонансная томография
МС	метаболический синдром
МСКТ	мультипланарная компьютерная томография
НРС	нарушения ритма сердца
НС	нестабильная стенокардия
НСА	наружная сонная артерия
НТГ	нарушение толерантности к глюкозе
ОИМ	острый инфаркт миокарда
ОКС	острый коронарный синдром
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ОСА	общая сонная артерия
ОТ	окружность талии
ОФРФб	основной фактор роста фибробластов
ОХ	общий холестерин
ОШ	отношение шансов
ПА	периферический атеросклероз
ПВ	пульсовая волна
ПД	пульсовое давление
пДАД	периферическое диастолическое артериальное давление
ПИКС	постинфарктный кардиосклероз
ПКА	правая коронарная артерия
ПОМ	поражение органов-мишеней
пПД	периферическое пульсовое давление
пСАД	периферическое систолическое артериальное давление

ПФН	проба с физической нагрузкой
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РСНПМЦК	Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии
СА	сонная (ые) артерия (ии)
САД	систолическое артериальное давление
СД	сахарный диабет
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СН	сердечная недостаточность
СНГ	Страны независимых государств
СРБ	С-реактивный белок
СРПВ	скорость распространения пульсовой волны
СРПВкф	каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны
СРПВпл	плече-лодыжечная скорость распространения пульсовой волны
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ССО	сердечно-сосудистые осложнения
ССР	сердечно-сосудистый риск
ССС	сердечно-сосудистая система
СтСт	стабильная стенокардия
США	Соединённые Штаты Америки
ТГ	триглицериды
ТЗСЛЖ	толщина задней стенки левого желудочка
ТИА	транзиторная ишемическая атака
ТКИМ	толщина комплекса интима-медиа
ТМЖП	толщина межжелудочковой перегородки
ТрФР	тромбоцитарный фактор роста
УО	ударный объём
ФВ	фракция выброса

ФК	функциональный класс
ФНО	фактор некроза опухолей
ФП	фибрилляция предсердий
ФР	фактор (ы) риска
ХБП	хроническая болезнь почек
ХМЭКГ	холтеровское мониторирование электрокардиографии
ХР	хронотропный резерв
ХС ЛПВП	холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛПНП	холестерин липопротеидов низкой плотности
ХС ЛПОНП	холестерин липопротеидов очень низкой плотности
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
цДАД	центральное диастолическое артериальное давление
цПД	центральное пульсовое давление
цСАД	центральное систолическое артериальное давление
ЧКВ	чрескожные коронарные вмешательства
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭКГ	электрокардиография
ЭФР	эпидермальный фактор роста
ЭхоКГ	эхокардиография
AIx	индекс аугментации
AIx@HR75	индекс аугментации, скорректированный частотой сердечных сокращений 75 ударов в минуту
CAVI	cardio-ankle vascular index
CCS	Canadian Cardiovascular Society
K/DOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease Study
NYHA	New York Heart Association
RFLP-PCR	Restriction fragment length polymorphism- Polymerase chain reaction
TGF- $\alpha$	активированный тканевой фактор роста

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b>	4
<b>РАЗДЕЛ 1. ЖЁСТКОСТЬ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ И ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА</b>	
§ 1.1. Ишемическая болезнь сердца: эпидемиологическая, патогенетическая особенность и связь с изменениями жёсткости магистральных артерий	7
§ 1.2. Современные методы оценки и терапии показателей жёсткости магистральных артерий и центральной гемодинамики ...	16
§ 1.3. Значение матриксных металлопротеиназ в изменении жёсткости сосудистой стенки	27
§ 1.4. Сердечно-сосудистый риск и его различные модели расчёта	32
<b>РАЗДЕЛ 2. ЗНАЧЕНИЯ ЖЁСТКОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ И ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЮ СЕРДЦА</b>	
§ 2.1. Клинико-гемодинамические особенности ССЗ: связь показателей жёсткости магистральных артерий и центральной гемодинамики от течения ССЗ	40
§ 2.2. Значение показателей центрального внутриаортального давления и жёсткости магистральных артерий у больных ИБС в зависимости от степени распространённости атеросклероза	68
§ 2.3. Влияние статинов и ингибиторов АПФ на жёсткость сосудистой стенки у больных ИБС	71
<b>РАЗДЕЛ 3. ПОЛИМОРФИЗМ ММП-3 И ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА</b>	
§ 3.1 Особенности генетического rs3025058 полиморфизма ММП-3 у больных ИБС	77
§ 3.2. Сердечно-сосудистые события и суммарный риск у больных ИБС по собственной многофакторной модели оценки суммарного риска «ЖЁСТКОСТЬ»	81
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b>	85
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ</b>	95
<b>СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ ЕДИНИЦ, СИМВОЛОВ И ТЕРМИНОВ</b>	124