

СТАБИЛЬНАЯ СТЕНОКАРДИЯ У БОЛЬНЫХ С ПОГРАНИЧНЫМИ СТЕНОЗАМИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ И ВЫСОКИМ БИОЛОГИЧЕСКИМ ВОЗРАСТОМ. РЕЗИДУАЛЬНЫЙ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЙ РИСК

STABLE ANGINA IN PATIENTS WITH BORDELINE CORONARY ARTERY STENOSIS OF HIGH BIOLOGICAL AGE. RESIDUAL CARDIOVASCULAR RISK

**D. Yakhontov
Yu. Ostanina**

Summary. Coronary Artery Disease (CAD) remains the main cause of disability and mortality of working age people. Significant part of the stable angina patients (pts) are pts with borderline coronary arteries stenosis (40–70%). A distinctive feature CAD as well as atherosclerotic diseases in general is increased vascular wall stiffness. This is often accompanied by an increase biological (vascular) age of patients (pts). Aim. To study cardiovascular risk factors, angiographic picture and residual cardiovascular risk components in stable angina pts with borderline coronary arteries stenosis of high biological age. Material and methods. 21 stable angina class 1–3 pts (19 men) age 33–66 with borderline coronary arteries stenosis of high biological age based on the coefficient “passport age/biological age” > 1,0 were examined. Results. Pts with stable angina and borderline coronary arteries stenosis of high biological age have a number of unfavorable features that can affect the further course and outcome of the disease. Despite the outpatient treatment the frequency of lipid and inflammatory components of residual risk was found to be high as well as parameters reflecting blood pressure and glycemia insufficient control.

Keywords: coronary artery disease, borderline coronary artery stenosis, biological age, residual cardiovascular risk.

Яхонтов Давид Александрович

*Д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Новосибирский
государственный медицинский университет»
Минздрава России
mich99@mail.ru*

Останина Юлия Олеговна

*К.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Новосибирский
государственный медицинский университет»
Минздрава России
julia679@yandex.ru*

Аннотация. Введение. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается основной причиной инвалидизации и смертности лиц трудоспособного возраста. Значительную часть пациентов со стабильной стенокардией составляют пациенты с пограничными (40–70%) стенозами коронарных артерий. Отличительной особенностью ИБС, как и атеросклеротических заболеваний в целом, является повышение жесткости сосудистой стенки. Последнее нередко сопровождается увеличением биологического (сосудистого) возраста пациентов.

Цель работы. Изучить факторы кардиоваскулярного риска, оценить клинико-ангиографическую картину и компоненты резидуального риска у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий высокого биологического возраста.

Материал и методы. Обследован 21 больной стабильной стенокардией 1–3 ФК (19 — мужчины) в возрасте 33–66 лет с пограничными стенозами коронарных артерий высокого биологического возраста исходя из значений > 1,0 коэффициента «паспортный возраст/биологический возраст».

Результаты. Пациенты стабильной стенокардией с пограничными стенозами коронарных артерий и повышенным биологическим возрастом имеют ряд неблагоприятных особенностей, способных повлиять на дальнейшее течение и исход заболевания. Несмотря на проводившуюся на амбулаторном этапе терапию, оказалась высокой частота липидных компонентов резидуального кардиоваскулярного риска, повышенных значений СРБ, а также, параметров, отражающих недостаточный контроль АД и гликемии.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, пограничные стенозы коронарных артерий, биологический возраст, резидуальный кардиоваскулярный риск.

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), несмотря на активное развитие медикаментозных и хирургических методов лечения, остается основной причиной инвалидизации и смертности лиц трудоспособного возраста [1]. Несмотря на то, что тяжесть течения ИБС как правило ассоциировано с гемодинамически значимым поражением коронарных артерий (КА), с достаточно большой частотой при ангиографическом обследовании диагностируется пограничное поражение КА (40–70%). Ведение пациентов с подобными ангиографическими характеристиками продолжает оставаться дилеммой для кардиологов в плане предпочтения медикаментозного лечения, либо в отдельных случаях хирургической реваскуляризации [2]. Частое несовпадение тяжелой клинической картины ИБС вплоть до развития инфаркта миокарда с пограничным поражением КА уже более полувека является предметом повышенного интереса кардиологов [3]. Безусловно, больные ИБС с пограничными стенозами КА представляют собой неоднородную группу. Тяжесть течения заболевания определяется количеством кардиоваскулярных факторов риска (возраст, пол, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия (ДЛП), ожирение, курение, нарушения углеводного обмена), а также возрастом манифестации ИБС, наличием инфаркта миокарда, или острого коронарного синдрома (ОКС) в анамнезе, характером поражения коронарного русла по данным коронароангиографии (КАГ) [4,5, 6].

Известно, что при атеросклерозе страдают эластические свойства артерий, что сопровождается повышением их жесткости и увеличением скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), что может вызывать повышение пред- и постнагрузки на левый желудочек, повышение артериального давления (АД) и увеличение потребности миокарда в кислороде. Сегодня измерение СРПВ по мнению рабочей группы ERBP (European Best Practice Guidelines) является общепринятым и достаточно простым неинвазивным методом определения жесткости артериальной стенки и косвенным методом выявления кальцификации артерий [1]. Кроме этого, измерение СРПВ расценивается как один из простых и дешевых методов оценки сердечно-сосудистой кальцификации, а увеличение СРПВ предлагается рассматривать как признак субклинического коронарного атеросклероза [7]. В рамках Роттердамского исследования у 2835 практически здоровых людей было установлено, что риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) увеличивался с возрастанием СРПВ, в то же время СРПВ является независимым предиктором ИБС и инсультов у практически здоровых людей. Показано, что жесткость сосудистой стенки зависит от возраста, уровня АД, курения, массы тела, гиперхолестеринемии и других модифицируемых и немодифицируемых

факторов риска [7]. По мере увеличения СРПВ линейно возрастает кардиоваскулярный риск, в особенности при превышении уровня СРПВ выше 12 м/с, что считается пороговым значением согласно Европейским рекомендациям по АГ 2018 года [8]. Увеличение СРПВ выше 12 м/сек ассоциировано с 50%-ным повышением риска сердечно-сосудистых событий, а увеличение выше 13 м/сек — с 10-летней смертностью больных АГ с чувствительностью 60% и специфичностью 80% [9]. Повышение СРПВ тесно взаимосвязано с процессом старения и является одним из маркеров так называемого синдрома «Раннего сосудистого старения» (Early vascular ageing — EVA-syndrome). При этом характерными клиническими проявлениями данного состояния является ранняя манифестация АГ и ИБС [10].

Однако, учитывая то, что метод определения СРПВ зависит от уровня АД, что ограничивает его клиническое использование, в последние годы стал широко использоваться такой показатель как Cardio-Ankle Vascular Index, CAVI — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ), не имеющий подобных ограничений и позволяющий оценивать аорту на всем ее протяжении [8]. Показано, что повышение СЛСИ напрямую связано с возрастом, АД, наличием сахарного диабета (СД), отягощенной наследственностью, ожирением, ДЛП. Есть убедительные данные о том, что СЛСИ является маркером системного атеросклеротического процесса и критерием его прогрессирования. Имеются работы, свидетельствующие о взаимосвязи увеличения СЛСИ с поражением коронарных артерий у больных ИБС, однако без четкой зависимости от гемодинамической значимости пораженных артерий [8, 11].

Одним из важнейших факторов старения человека является биологический возраст сосудов, поскольку с возрастом происходит повышение «жесткости» артериальной стенки из-за изменений соотношения эластина и коллагена, уменьшается эластичность сосудов и нарушается функция эндотелия [8,12]. Поэтому соответствие возраста пациента и состояния артерий прослеживается не всегда и фактором риска сердечно-сосудистой патологии является не столько реальный возраст пациента, сколько «возраст» его сосудистой системы. Термин «сердечный» или «сосудистый» возраст был предложен Европейским обществом гипертензии в 2013 году как дополнительный критерий количественной оценки риска сердечно-сосудистых осложнений. Учитывая распространенность сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в Российской Федерации, определение сосудистого возраста как маркера прогрессирования ССЗ является особенно актуальным, в первую очередь у больных ИБС, как наиболее распространенной формы атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний.

На сосудистый возраст помимо возраста хронологического могут влиять показатели артериального давления, гликемии, ожирение, гиперлипидемия, нарушения микроциркуляции. Сосудистый (сердечный, биологический) возраст является эквивалентом хронологического возраста «идеального» пациента с таким же уровнем риска развития ССО, как и у обследуемого, но в отсутствие у него модифицируемых факторов риска [13]. Понятие «сосудистого» возраста более удобно в общении с пациентами, которые придают ему большее значение, чем риску по шкале SCORE. Более высокие цифры сосудистого возраста по сравнению с паспортным позволяют предположить наличие синдрома раннего сосудистого старения, о котором упоминалось выше. Высокая значимость оценки сосудистого возраста связана с необходимостью более точной оценки структурных и функциональных изменений в сосудах, внутренних органах и организме в целом [8, 12].

Биологический (сосудистый) возраст может быть выше паспортного, или равным ему, а в отдельных случаях даже ниже (феномен здорового старения). Преобладание сосудистого возраста над паспортным, безусловно, является маркером сосудистого старения и подобные лица подвержены повышенному кардиоваскулярному риску, поэтому сосудистый возраст может служить инструментом дополнительной оценки категории риска, что особенно актуально для больных ИБС молодого и среднего возраста.

Биологический возраст определяется по оценке значений CAVI [8]. Однако, до настоящего времени не определены критерии оценки взаимоотношения паспортного и сосудистого возраста. Так, Бояринова М.А. и соавторы предлагают считать сосудистый возраст повышенным в том случае, если он превышает паспортный более, чем на 4 года [14]. Нами для оценки взаимоотношения паспортного и биологического возраста предложено определение коэффициента «паспортный возраст/биологический возраст», значения которого менее единицы свидетельствуют о преобладании биологического возраста над паспортным и могут служить маркером сосудистого старения.

В ранее опубликованных работах изучались кардиоваскулярные маркеры старения при ишемической болезни сердца, однако не было сделано акцента на изучении сосудистого возраста у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий, что и явилось предметом нашего исследования. В последние годы большой интерес исследователей привлекает концепция «резидуального» кардиоваскулярного риска, предполагающая оценку риска сосудистых осложнений, сохраняющегося на фоне современных стандартов терапии, включая оптимальный контроль ХС ЛПНП,

АД, гликемии. Изучение резидуального риска касается оценки показателей липидного, углеводного метаболизма, воспаления и риска тромбозов [15].

Цель

Изучить факторы кардиоваскулярного риска, оценить клинко-ангиографическую картину и компоненты резидуального риска у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий высокого биологического возраста.

Материал и методы

Обследован 21 больной стабильной стенокардией 1–3 ФК (19 — мужчины, средний возраст больных — 53 года [46,5; 55,0]) с пограничными (40–70%) стенозами коронарных артерий и средней давностью ишемического анамнеза 23 [6; 48] месяцев. На момент осмотра все больные минимум 6 месяцев находились под наблюдением кардиолога, либо терапевта по месту жительства и получали медикаментозную терапию по поводу ИБС, АГ и при необходимости — сахарного диабета. У всех обследованных имелась артериальная гипертония 1–2 степени. В исследование не включались больные с ОКС давностью менее 6 месяцев, стеноз КА более 70% по данным КАГ, оперативными вмешательствами на коронарных артериях, онкологическими заболеваниями, аутоиммунными заболеваниями, хроническими заболеваниями в стадии обострения, острыми инфекционными заболеваниями, психическими заболеваниями и семейной гиперхолестеринемией.

Коронароангиография проводилась на ангиографическом аппарате INNOVA 3100 (США). Показатель СЛСИ и биологического возраста оценивались с использованием сфигмоманометра VaSera VS-1500N, производства FUKUDA DENSHI (Япония). В исследование включались только лица, у которых биологический возраст превышал паспортный. Далее вычислялся коэффициент «паспортный возраст/биологический возраст» (К), значения которого были менее 1,0 (среднее значение коэффициента — 0,82 [0,53; 0,98]), что свидетельствовало о больших значениях биологического возраста, чем паспортного. Все статистические расчёты проводились в программе Rstudio (version 0.99.879 — © 2009–2016 RStudio, Inc., USA, 250 Northern Ave, Boston, MA 02210 844–448–121, info@rstudio.com) на языке R (R Core Team (2015). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>). Для сравнения показателей между группами использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Дескриптивные характеристики представлены в виде медианы [первый квартиль; третий квартиль]

Таблица 1. Клинико-anamnestические показатели у больных ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий и высоким биологическим возрастом

Показатель	Частота
Количество обследованных	21
Коэффициент «паспортный возраст/сосудистый возраст»	0,82 [0,53;0,98]
Мужчины	19 (90,5% [78,3%;96,3%])
Возраст, лет	53 [46,5;55,0]
Давность ишемического анамнеза, месяцев	23 [6;48]
Давность гипертонического анамнеза, месяцев	61,2 [28,5; 86,8]
Семейный анамнез ИБС	19 (90,5% [78,1%; 95,3%])
Дебют АГ до 45 лет	9 (42,9% [34,3%; 56,2%])
Дебют ИБС до 45 лет	7 (33,3% [28,4%;44,1%])
Курение	16 (76,2% [64,3%;82,4%])
Индекс массы тела, кг/м ²	31,6 [29,5; 39,6]
Инфаркт миокарда в анамнезе	4 (21,1% [18,2%;26,1%])
Ожирение	10 (47,6% [34,5%;58,2%])
Сахарный диабет	4 (21,1% [16,3%;26,3%])

Таблица 2. Биохимические показатели крови и СЛСИ у обследованных больных

Показатель	Значения
ОХС, ммоль/л	5,4 [4,3;6,9]
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,5 [2,8;5,1]
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,5 [0,8;1,9]
ТГ, ммоль/л	2,3 [0,9;3,2]
Базальная глюкоза, ммоль/л	5,8 [4,1;6,1]
СРБ, мг/л	8,5 [2,4;10,8]
СЛСИ	8,6 [8,1;9,8]

для числовых данных, процентов [нижняя граница 95% доверительный интервал (ДИ); верхняя граница 95% ДИ] для категориальных данных с вычислением границ ДИ по формуле Вильсона. Для статистической проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений в сравниваемых группах использовался непарный U-критерий Манна-Уитни, производился расчет смещения распределений с построением 95% доверительного интервала для смещения. Для сравнения бинарных и категориальных показателей применялся точный двусторонний критерий Фишера. Проверку статистических гипотез проводили при критическом уровне значимости $p = 0,05$, т.е. различие считали статистически значимым, если $p < 0,05$. Нижнюю границу доказательной мощности брали равной 80%.

Результаты

Помимо 100%-го наличия АГ, четверо больных перенесли инфаркт миокарда давностью 1,4 года [1,1;2,4], столько же страдают сахарным диабетом 2 типа. Абдоминальное ожирение диагностировано у 10 пациентов

(47,6%). Характерны наличие семейного анамнеза ИБС (19–90,5% пациентов), а также ранний дебют (до 45 лет) АГ (9–42,9% пациентов) и ИБС (7–33,3% пациентов) и курение (16–76,2% пациентов) — табл. 1. Превышали референтные значения показатели ОХС (5,4 [4,3;6,9] ммоль/л), ХС ЛПНП (3,5 [2,8;5,1] ммоль/л), ТГ (2,3 [0,9;3,2] ммоль/л), базальной гликемии (5,8 [4,1;6,1] ммоль/л), СРБ (8,5 [2,4;10,8] мг/л). Средние значения СЛСИ, характеризующего жесткость сосудистой стенки (8,6 [8,1;9,8]), были близки к верхнему пределу референтных (9,0)– табл. 2.

Оценка резидуального риска на фоне проводимой терапии обнаружила в 100% случаев наличие значений ЛПНП выше 1,4 ммоль/л; в 66,7% — значения ТГ выше 1,7 ммоль/л; в 76,2% случаев повышение уровня СРБ выше 5,0 мг/л, в 14,3% случаев — отсутствие контроля АД (АД > 140/90 мм рт.ст.) и в 52,4% случаев — отсутствие контроля гликемии (глюкоза крови выше 5,6 ммоль/л) — табл. 3

Наконец, при ангиографическом исследовании с высокой частотой было выявлено пограничное поражение магистральных КА: ствола левой коронарной

Таблица 3. Частота отдельных параметров резидуального кардиоваскулярного риска у обследованных больных

Показатель	Количество больных
ХС ЛПНП > 1,4 ммоль/л	21 (100%)
ТГ > 1,7 ммоль/л	14 (66,7% [57,3%;72,4%])
СРБ > 5 мг/л	16 (76,2% [67,4%;79,3%])
АД > 140/90 мм рт.ст.	3 (14,3% [11,3%;17,2%])
Глюкоза крови > 5,6 ммоль/л	11 (52,4% [47,6%;59,1%])

Таблица 4. Характер поражения коронарного русла у обследованных больных

Показатель	Частота
Поражение ствола ЛКА	1 (4,8% [3,9%;5,1%])
Поражение ПНА	15 (71,4% [61,7%; 77,3%])
Поражение ПКА	7 (33,3% [25,8%;38,1%])
Пограничное поражение двух и более артерий	6 (28,6% [17,6%;34,2%])

артерии (ЛКА), передней нисходящей артерии (ПНА) и правой коронарной артерии (ПКА). При этом пограничное поражение двух и более артерий определялось у 6 (28,6%) обследованных (табл. 4).

Обсуждение и заключение

Больные стабильной стенокардией с пограничными стенозами КА представляют собой достаточно серьезную группу лиц в плане прогноза. Несмотря на отсутствие obstructивного поражения коронарных сосудов, риск кардиоваскулярных осложнений обусловлен практически 100%-ным наличием АГ с преобладанием длительности гипертонического анамнеза над длительностью ишемического, а также такими кардиометаболическими проявлениями, как высокие значения ИМТ, большая частота ДЛП, нарушений углеводного обмена и ожирения.

Преобладание биологического возраста над паспортным отражает развитие процесса старения по преждевременному типу, что сопровождается потерей эластичности и нарастанием жесткости сосудов. В этом отношении предложенный нами коэффициент для определения отношения паспортного возраста к биологическому при его значениях менее 1,0 может свидетельствовать о повышении биологического (сосудистого) возраста и быть основой для выделения соответствующего фенотипа пациентов.

Пациенты стабильной стенокардией с пограничными стенозами коронарных артерий и повышенным

биологическим возрастом имеют ряд неблагоприятных особенностей, способных повлиять на дальнейшее течение и исход заболевания. У них прослеживается высокая частота семейного анамнеза ИБС, часто АГ и ИБС дебютируют в молодом возрасте, больные часто курят, отмечена высокая частота ожирения, средние значения ИМТ соответствуют 1-й степени ожирения, более чем в 20% диагностирован сахарный диабет, что в совокупности также способствует преждевременному старению.

Анализ биохимических показателей обнаружил высокие значения ОХС, ХС ЛПНП, ТГ, базальной гликемии, а также значения СЛСИ, соответствующие верхней границе референтных.

Несмотря на проводившуюся на амбулаторном этапе терапию, оказалась высокой частота липидных и воспалительных (ХС ЛПНП, ТГ, СРБ) компонентов резидуального кардиоваскулярного риска, а также, параметров, отражающих недостаточный контроль АД и гликемии.

Наконец, еще одной неблагоприятной особенностью пациентов стабильной стенокардией с пограничными стенозами коронарных артерий и высоким биологическим возрастом была высокая частота поражения магистральных коронарных артерий, что вполне вероятно может сказаться на прогнозе заболевания и ранней необходимости интервенционных вмешательств.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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) *European Heart Journal*. 2020, (41): 3 407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
2. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2019, (40): 2, 87–165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
3. Gray CR, HA Hoffman HA, Hammond WS, Miller KL, Oseasohn RO. Correlation of arteriographic and pathologic findings in the coronary arteries in man. *Circulation*. 1962; 26:494–499 DOI: 10.1161/01.cir.26.4.494
4. Bai MF, Wang X. Risk factors associated with coronary heart disease in women: a systematic review. *Herz*. 2020; 45 (Suppl 1):52–57. doi: 10.1007/s00059–019–4835–2
5. Menotti A, Puddu PE. Epidemiology of Heart Disease of Uncertain Etiology: A Population Study and Review of the Problem. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55(10): 687. doi: 10.3390/medicina55100687
6. Azevedo DFC, Lima EG, Ribeiro MOL, Linhares Filho JPP, Serrano Júnior CV. Critical analysis of the classic indications for myocardial revascularization. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2019; 65(3): 319–325. doi: 10.1590/1806–9282.65.3.319
7. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016, 15(2): 4–19.
8. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. 2018, (39): 33, 3021–3104.
9. Sehestedt Th, Jeppesen J, Hansen T W, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen Ch, Hildebrandt P, Olsen M H. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J*. 2010; 31(7): 883–891. doi: 10.1093/eurheartj/ehp546
10. Яхонтов Д.А., Останина Ю.О. Синдром раннего сосудистого старения у больных артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца молодого и среднего возраста. *Медицинский алфавит*. 2018;1(3):33–36.
11. Сумин А.Н., Карпович А.В., Барбараш О.Л. Сердечно-лодыжечный индекс у больных ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с распространенностью коронарного и периферического атеросклероза. *Российский кардиологический журнал*. 2012;(2):27–33.
12. Nilsson PM. Early Vascular Aging in Hypertension. *Front Cardiovasc Med*. 2020; 7:6. doi: 10.3389/fcvm.2020.00006.
13. Ротарь О.П., Толкунова К.М. Сосудистое старение в концепциях EVA и SUPERNOVA: непрерывный поиск повреждающих и протективных факторов. *Артериальная гипертензия*. 2020; 26(2): 133–145. <https://doi.org/10.18705/1607–419X-2020–26–2–133–145>.
14. Бояринова М.А., Алиева А.С., Ротарь О.П., Колесова Е.П., Могучая Е.В., Васильева Е.Ю., Солнцев В.Н., Баранова Е.И., Конради А.О. Ассоциация сосудистого возраста с метаболическим здоровьем у пациентов с ожирением. *Российский национальный конгресс кардиологов*. 2019; 813
15. Katsiki N, Koumaras C, Athyros VG, Karagiannis A. *Angiology*. Thinking beyond traditional cardiovascular risk factors: the role of arterial stiffness in targeting residual risk. 2012; 63(1):9–11. doi: 10.1177/0003319711406256.

© Яхонтов Давыд Александрович (mich99@mail.ru), Останина Юлия Олеговна (julia679@yandex.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»