

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России)

На правах рукописи

Фоломеева Лариса Игоревна

**ФАКТОРЫ РИСКА И ПРОГНОЗ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И
СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

14.01.04 – Внутренние болезни

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Филиппов Евгений Владимирович

Рязань – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1 Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.....	13
1.1.1 Курение как фактор риска ИБС.....	14
1.1.2 Гиперхолестеринемия как фактор риска ИБС.....	17
1.1.3 Роль холестерина липопротеидов высокой плотности в распро- страненности и развитии ИБС.....	23
1.1.4 Артериальная гипертензия как фактор риска ИБС.....	24
1.1.5 Избыточная масса тела как фактор риска ИБС.....	25
1.1.6 Стресс как фактор риска ИБС.....	26
1.1.7 Алкоголь как фактор риска развития ИБС.....	28
1.2 Морфологическое и электрофизиологическое ремоделирование левых отделов сердца у пациентов пожилого возраста с фибрилляцией предсер- дий на фоне ишемической болезни сердца.....	31
1.3 Роль генетического полиморфизма, в том числе С344/Т гена альдосте- ронсинтазы (CYP11B2), в патогенезе ишемической болезни сердца и фиб- рилляции предсердий.....	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	42
2.1 Дизайн исследования, общая характеристика пациентов.....	42
2.2 Методы исследования.....	48
2.2.1 Эхокардиографическое исследование. Определение параметров левого предсердия.....	48
2.2.2 Электрокардиографическое исследование. Методы исследования вариабельности ритма сердца.....	50
2.2.3 Исследование однонуклеотидного полиморфизма – С344/Т гена альдостеронсинтазы (rs1799998).....	53
2.2.4 Статистическая обработка данных.....	54

ГЛАВА 3. РОЛЬ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И МОДИФИЦИРУЕМЫХ ФАКТОРОВ РИСКА В РАЗВИТИИ ПОСТОЯННОЙ ФОРМЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА	56
3.1 Изучение прогностической значимости влияния модифицируемых факторов риска ССЗ на прогрессирование ИБС с использованием методов математического моделирования.....	56
3.2 Характеристика электрокардиографических показателей больных пожилого и старческого возраста с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий.....	61
3.3 Морфофункциональные особенности левых отделов сердца у больных пожилого и старческого возраста с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий.....	63
3.4 Оценка возможностей прогнозирования формирования постоянной формы фибрилляции предсердий у лиц пожилого и старческого возраста...	68
ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ CYP11B2 И ЕГО ГЕНОТИПОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА.....	72
4.1 Распределение частот и аллелей полиморфного – С344/т гена альдостеронсинтазы (CYP11B2) у обследованных пациентов с ИБС и фибрилляцией предсердий (n=35) в зависимости от показателей возрастной, половой характеристик, а также особенностей клинического состояния сердечно-сосудистой системы.....	73
4.2 Взаимосвязь распределения частот и аллелей CYP11B2 с риском развития фибрилляции предсердий.....	81
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	85
ВЫВОДЫ.....	96
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	98
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	99

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Заболевания сердечно - сосудистой системы (ССС) в настоящее время являются одной из ведущих причин смертности населения. Отмечается снижение смертности от сердечно - сосудистых болезней (ССБ) в некоторых странах. Но, при этом, данная патология продолжает оставаться ведущей причиной смертности городского населения, а в группе мужчин этот показатель в 3 раза выше, чем у женщин. Рядом авторов отмечено, что распространенность и рост сердечно - сосудистых заболеваний (ССЗ) является предупреждением о том, насколько существенна проблема здравоохранения, обусловленная ССЗ.

В России в 2000 году мужчины и женщины, умершие от сердечно - сосудистых заболеваний, составили от общей смертности 46% и 65% соответственно. В настоящее время уделяется много внимания на профилактические мероприятия с целью предупреждения и снижения смертности от вышеуказанной патологии с воздействием на ведущие факторы риска, такие, как артериальная гипертензия (АГ), гиподинамия, избыточная масса тела, курение, злоупотребление алкоголем и др. В связи с этим, в настоящее время интенсивно изучается эпидемиология основных сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска.

Мировая динамика распространенности АГ свидетельствует о лидирующей позиции России по численности пациентов с АГ. В этом у России конкурентное преимущество перед Украиной, республиками бывшего Советского Союза и афроамериканским населением США. Разумеется, такое первенство негативно влияет на качество жизни населения России. Учитывая опыт Европейских стран, где главенствующая роль отведена превентивной медицине, вопрос прогностической значимости факторов риска ИБС, разработка и

внедрение соответствующего комплекса лечебно-диагностических и медико-социальных профилактических мероприятий, остается актуальной.

В Российской Федерации и во всем мире отмечается прогрессирующее старение населения планеты, одна из характерных черт которого – рост популяции людей старше 80 лет [52,76,107]. В связи с этим, широко развивается такое направление, как гериатрическая медицина, учитывающая особенности течения заболеваний и их коррекцию среди пациентов старших возрастных групп. Однако, увеличение продолжительности жизни пациентов не означает сохранение качества жизни: у пожилых людей чаще выявляется коморбидная патология, а при оказании медицинской помощи в плановом или в экстренном порядке необходимо учитывать патогенетическую ассоциированность основного и сопутствующего заболеваний.

Ранее нами уже упоминалось, что ССЗ являются одной из лидирующих причин смертности населения РФ. Однако, с возрастом эта причина смертности возрастает, преимущественно за счет инволютивных изменений миокарда, приводящих к ишемической болезни сердца. Смертность от ИБС составляет 35% среди всех ССЗ [65].

Фибрилляция предсердий (ФП) является частым осложнением ИБС. Учитывая распространенность ИБС среди пожилых людей, закономерно и увеличение распространенности ФП, которая составляет от 4,8% до 6,2% среди лиц старше 65 лет. Причем, возрастает и необходимость в стационарном лечении среди пациентов с ФП, так как частота госпитализации пациентов с ФП составляет примерно треть всех госпитализаций пациентов с нарушением ритма сердца [66,155].

ИБС предполагает различные клинические проявления, течение и исход заболевания. При своевременной диагностике и отсутствия адекватного выбора лечения клиническое течение заболевания может быть непредсказуемым. Социально-экономический ущерб, причиняемый ИБС, остается высоким [27,60,147,171].

Это требует разработки и внедрения современных методов прогнозирования клинического течения с использованием современных технологий. Для возможности распределения больных на группы с учетом клинического течения заболевания и влияния на него факторов риска и проведения индивидуальных, лечебных и профилактических мероприятий.

ФП является важнейшей проблемой современной медицины, занимая первое место в структуре нарушений ритма по возникновению опасных желудочковых аритмий, развитию сердечной недостаточности, внезапной смерти. ФП становится причиной тромбоэмболических и ишемических инсультов, увеличивает частоту инфаркта миокарда [6,14,103].

Высокую актуальность проблемы определяет то, что ФП ассоциирована с повышением риска смерти, инсультов и инвалидности, снижения качества жизни больных и частоты госпитализаций. Широкой распространенностью ФП обусловлена значительная экономическая проблема для системы здравоохранения и общества в целом. В странах Евросоюза затраты на лечение больных с ФП составляют 13,5 млрд. евро в год [9,165].

ФП ассоциирована с различными сердечно - сосудистыми заболеваниями, создающими субстрат, который способствует сохранению аритмии. К ним относятся как функциональные расстройства, так и структурные заболевания сердца. Заболевания, связанные с наличием ФП, выступают, скорее всего, не только этиологическими факторами в отношении аритмии, но также служат маркерами поражения сердца и общего сердечно - сосудистого риска. По крайней мере, 20% больных с ФП страдают ИБС. Не ясным при этом остается, предрасполагает ли за счет ишемии предсердий неосложненная ИБС к возникновению ФП, и как ФП взаимодействует с коронарной перфузией [60,73].

Число осложнений при ФП продолжает увеличиваться, несмотря на применение непрямых антикоагулянтов. В настоящее время для выяснения механизмов, которые лежат в основе прогрессирования ФП, ученые продол-

жают поиск факторов, ассоциированных с ФП, в том числе, со стороны сердечно - сосудистого русла, липидного обмена и гемостаза [18,34,87,141].

К таким факторам относятся не только поведенческие факторы риска, но и генетические однонуклеотидные полиморфизмы. Перспективным является исследование роли гена C344/т альдостеронсинтазы (CYP11B2) в развитии нарушений сердечного ритма, в том числе и у лиц пожилого и старческого возраста.

Продолжается исследование при ФП липидного обмена, тромбоцитарной активности, коагуляции и системы фибринолиза. Многие авторы отмечают, что до недавнего времени данным факторам принадлежала важная роль в повышении тромбогенного потенциала крови, ими отодвигалось в тень состояние сосудистого русла, которое по всей вероятности, выступает наиболее значимым фактором, играющим важную роль в оценке прогноза возникновения сердечно-сосудистого заболевания и развития его осложнений [61,66,93,141].

В последнее время при изучении сердечно - сосудистой патологии возрастает интерес к изменениям сосудистого русла, а именно, эндотелиальной дисфункции, сосудистой жесткости и изменениям микроциркуляторного русла. Ряд работ посвящен исследованию состояния сосудистого русла при ИБС, а также при ФП, которые подтверждают вклад ФП как самостоятельной нозологии в развитие изменений жесткости и микроциркуляции и оказывают значительное влияние на развитие осложнений как тромбоэмболического, так и ишемического генеза [6,58].

Среди всех аритмий фибрилляция предсердий лидирует по неблагоприятным исходам и тяжести осложнений, уступая место лишь экстрасистолии по своей распространенности в популяции. В молодом возрасте частота встречаемости ФП составляет от 0,4 до 1,0%, увеличиваясь до 8% в старших возрастных группах [16,21,59,149,173]. Мужчины чаще болеют, чем женщины. ФП увеличивает риск смерти, развития сердечной недостаточности, инсульта и других тромбоэмболических событий, способствует снижению ко-

гнитивной функции, обуславливает депрессивные расстройства, ухудшает качество жизни. Фибрилляцию предсердий независимо связывают с двукратным повышением риска смертности от всех причин у женщин и полуторакратным увеличением у мужчин [24,49,69, 140,150,186].

Таким образом, оценка риска неблагоприятных исходов у лиц пожилого и старческого возраста с ИБС и коморбидной патологией является необходимой для улучшения терапии, прогноза и развития новых направлений лечения пациентов.

Степень разработанности темы

Сложность взаимодействия изученных ранних предикторов развития сердечно - сосудистых заболеваний в целом, и фибрилляции предсердий – в частности, а также степень их участия в патогенезе и этиологии этих заболеваний, не позволяет окончательно представить патофизиологические механизмы нарушений ритма сердца у пожилых людей.

Изучение генетического типирования пациентов с ССЗ позволяет персонализировать предикторы развития сердечно - сосудистой патологии с учетом наследственной предрасположенности. Не определена приоритетность генетического исследования и оценка риска возникновения ФП вследствие полиморфизма отдельных генов. Не дан еще и ответ на вопрос, какое сочетание параметров variability ритма сердца может обладать наибольшей диагностической и прогностической значимостью.

Крупномасштабные исследования не раскрывают в полной мере взаимосвязь между ФП и полиморфизмом гена C344/T альдостеронсинтазы (CYP11B2), но не исключают наследственного фактора в развитии нарушений сердечного ритма. Несомненно, дальнейшие поиски генов-кандидатов, как первичной, так и вторичной ФП, остаются актуальными, так как использование генетических маркеров у пациентов с ФП поможет выделить группу лиц, требующих более пристального последующего наблюдения. Результаты этих исследований могут внести важнейший вклад в профилактику возникновения ФП.

Цель исследования

Изучить факторы риска и неблагоприятные исходы у пациентов с хронической ИБС и коморбидной патологией пожилого и старческого возраста с целью улучшения лечения и прогноза.

Задачи исследования:

1. Оценить ассоциации традиционных факторов риска с риском неблагоприятных исходов у лиц пожилого и старческого возраста с хронической ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий.

2. Изучить морфофункциональные особенности левых отделов сердца у больных пожилого и старческого возраста с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий.

3. Проанализировать показатели variability ритма сердца у больных пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий на фоне ишемической болезни сердца.

4. Разработать персонифицированную систему прогнозирования риска развития непароксизмальной фибрилляции предсердий у пациентов пожилого и старческого возраста с ишемической болезнью сердца.

5. Оценить взаимосвязь распределения частот и аллелей полиморфного – С344/Т гена альдостеронсинтазы (CYP11B2) с риском развития фибрилляции предсердий.

Изучаемые явления: факторы риска, выявляемые на основании анкетирования, биохимический спектр крови, эхокардиографическая картина, ЭКГ-данные, данные СМАД и ХМ-ЭКГ.

Объект исследования: лица пожилого и старческого возраста с ИБС, скринированные в исследование.

Используемые средства: ЭКГ-аппарат, аппарат для эхокардиографии, аппарат для измерения АД, электрокардиографии, холтеровского монитори-

рования ЭКГ, суточного мониторирования АД, изучения эндотелиальной функции, данные опросника качества жизни (EQ-5D).

Методы исследования

Анкетирование по стандартной анкете, опросник качества жизни (EQ-5D), клинический осмотр, ЭКГ, ХМЭКГ, СМАД, ЭхоКГ, биохимический спектр крови, ПЦР (генетические полиморфизмы), КАГ по показаниям.

Научная новизна

Впервые проведено проспективное исследование факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий на фоне ишемической болезни сердца.

Впервые разработана персонифицированная система прогнозирования формирования постоянной формы фибрилляции предсердий у пациентов пожилого и старческого возраста с ишемической болезнью сердца.

Доказано, что развитие постоянной формы фибрилляции предсердий определяют морфометрические показатели стенки и камеры левого предсердия, а также морфофункциональные критерии его сократительной активности.

Уточнены данные литературы о роли генотипических особенностей полиморфного – С344/Т гена альдостеронсинтазы в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и выявлено его влияние на развитие фибрилляции предсердий.

Практическая значимость исследования

Доказано, что постоянная форма фибрилляции предсердий развивается при трехлетнем наблюдении у 63% обследуемых при дискриминантном коэффициенте равном 13,2. При значении дискриминантного коэффициента более 15 баллов, перманентная фибрилляция предсердий развивается уже у 85% больных.

Отношение гемодинамических скоростей (Е/А) у пациентов основной группы составляло $1,01 \pm 0,02$ и в совокупности с увеличением размеров ЛП

свидетельствовало о повышении давления в полости ЛП и наличии псевдонормального типа трансмитрального кровотока.

Установлено, что при значениях E/A близким к 1,0 постоянная форма фибрилляции предсердий развивается у 80% пациентов, а при значении 1,1 – в 95 % случаев.

Доказана зависимость развития гипертрофии левого желудочка у пациентов с ИБС и ФП от генотипа CYP11B2: при генотипе C/C все обследованные (100%) имели ГЛЖ; при T/C – 72,7%; при T/T – 53,8%.

Теоретическая значимость исследования

Уточнены данные литературы о роли генотипических особенностей полиморфного – C344/T гена альдостеронсинтазы в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и выявлено его влияние на развитие фибрилляции предсердий.

Положения, выносимые на защиту:

1. Выявлено, что факторами, ассоциированными с развитием ИБС являлись: нерациональное питание и курение. Для большинства обследованных лиц с ИБС и артериальной гипертензией характерно следующее сочетание факторов риска: нерациональное питание + гиперхолестеринемия + курение; нерациональное питание + гиперхолестеринемия; нерациональное питание + ожирение .

2. Для больных пожилого возраста с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий характерны следующие морфофункциональные особенности левых отделов сердца: значимое увеличение передне-заднего, верхне-нижнего и медиально-латерального, размеров левого предсердия, увеличение его максимального объема, снижение его ударного объема и фракции выброса ($p < 0,05$).

3. Средняя суточная продолжительность ишемии миокарда в группе пациентов с ИБС и ФП была в 2,45 раза больше показателя обследованных без НРС ($p < 0,05$). Выявлено дискордантное влияние симпатической и парасимпатической нервной системы на ВРС у пациентов основной группы.

4. Электрофизиологическое изменение поздних потенциалов предсердий характерно для 71% пожилых пациентов с ИБС, у которых в течение 3 лет наблюдения развивается постоянная форма фибрилляций предсердий, и для 39% пациентов, у которых спустя три года документирована пароксизмальная форма ФП.

5. Пациенты с фибрилляцией предсердий значимо чаще имеют аллель Т полиморфного – С344/т гена альдостеронсинтазы и его генотип Т/Т, в сравнении с показателями группы контроля ($p < 0,05$). Выявлена значимая ассоциация между частотой встречаемости генотипа Т/Т полиморфного – С344/Т гена альдостеронсинтазы и наличием фибрилляции, а также частотой встречаемости его аллели Т и общим количеством эпизодов фибрилляции предсердий ($p < 0,05$).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 126 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы.

Диссертация содержит 16 таблиц и 10 рисунков. Список литературы содержит 196 источников, из которых 70 – отечественных, 126 – иностранных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

Исследование закономерностей распространения ИБС позволяет определить ряд факторов внешней и внутренней среды, ассоциированных с большой частотой возникновения новых случаев ИБС. Воздействие на данные факторы может позволить снизить риски развития заболевания [13,16,24,56,104,112].

В исследованиях зарубежных авторов уже почти полувековой давности было доказано, что от наличия или отсутствия факторов риска (ФР) зависит смертность пациентов с ИБС без тенденции к динамике в настоящее время [54,93,148,178,193]. Установлено, что при наличии хотя бы одного ФР смертность возрастает в 2,5 раза, а два и более ФР увеличивают этот показатель в 4 раза [15]. Причем, отмечается и гендерная зависимость смертности от ИБС: у мужчин, имеющих ассоциированность трех ФР смертность выше почти в 5 раз по сравнению с мужчинами с ИБС, но без ФР [49]. Помимо этого, при различных сочетаниях вероятных значений ФР и при определенном проценте снижения в результате вмешательства значений ФР, рассчитаны суммарные риски развития ИБС, которые позволяют снизить заболеваемость и смертность от ИБС [10,40,47,70,157,162].

Многочисленные исследования отечественных и зарубежных авторов, а также деятельность клинических специалистов в рамках работы медицинских организаций и ассоциаций позволили установить наиболее патогномичные ФР, к которым относятся: курение табачных изделий, артериальная гипертензия, повышенный уровень холестерина в плазме крови, избыточная масса тела и другие метаболические нарушения [11,69].

Ряд факторов риска трудно поддаются изучению, но в плане профилактики привлекательными являются некоторые факторы риска, более тесно связанные с ИБС, к которым относят: артериальную гипертензию, гиперхолестеринемию и гипертриглицеридемию, курение табака, повышенную упи-

танность, малоподвижный образ жизни, нарушенную толерантность к углеводам, жесткость питьевой воды и психологический тип личности «А» [21,31,156]. Тем не менее, поиск ФР развития ИБС и особенность их влияния на различные группы населения остаётся одной из главных задач.

1.1.1 Курение как фактор риска ИБС

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), преждевременная смертность, обусловленная курением, насчитывает в мире 4,83 млн. случаев в год, среди которых лидирует смертность от ССЗ – 1,69 млн., уступая лишь онкологическим заболеваниям – 1,47 млн. и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) – 1 млн. случаев, аналогичная закономерность наблюдается и в России [17,19,94].

Экспертная оценка ВОЗ установила, что в конце прошлого столетия курильщиками было признано около трети населения планеты старше 15 лет [22]. Каждый год курение является причиной 3,5 млн. смертей. Предполагают, что глобальная табачная эпидемия преждевременно может унести жизни 250 млн. детей и подростков. В настоящее время доказано влияние курения на развитие 40 заболеваний. Согласно прогнозам, курением в дальнейшем будет обусловлен наибольший вклад в формирование заболеваемости населения во всем мире. Курение наносит огромный медицинский и социально-экономический ущерб государству, обуславливая потери 0,14% ВВП [32].

Многими исследователями подчеркивалась роль курения табака в развитии ССЗ, в первую очередь ИБС и смертности от них [67,121]. Курение табака может вызвать повреждение сосудов, гипоксию тканей, фиброз и кальцификацию. Сигаретный дым содержит примерно 4 тысячи веществ, многие из которых являются весьма опасными для здоровья. Никотин - алкалоид, при воздействии его на центральную нервную систему, вызывает никотиновую зависимость. Никотин принуждает сердце к более быстрой работе. Сужая кровеносные сосуды, в том числе и коронарные артерии, никотин негативно влияет на кровоснабжение сердца [62,111,126].

По данным некоторых авторов, никотин, оказывающий воздействие при курении сигарет, существенно влияет на состояние кровообращения и в зависимости от дозы вызывает изменения обмена веществ. Так, были выявлены особенности курения у молодых здоровых людей и констатировали после выкуривания каждой сигареты увеличение частоты сердечных сокращений, снижение ударного объема при физической нагрузке разной интенсивности. То есть снижение ударного объема объяснялось уменьшением венозного притока. Доказано, что выкуривание за 4 минуты половины сигареты на 14% увеличивает частоту пульса [149].

Попадая через легкие в кровь, окись углерода снижает в ней количество кислорода, что приводит к недостатку кислорода во всех органах, питаемых кровью и в мозге в том числе. Постоянное высокое присутствие в крови окиси углерода со временем приводит к склерозированию сосудов, что вызывает возрастание риска сердечно-сосудистых заболеваний. Также курение замедляет кровоток в сосудах, что приводит к увеличению вероятности образования сгустков крови. Повреждая внутренние стенки сосудов, курение способствует развитию атеросклероза [95].

Курение связывается со значительным распространением не только атеросклеротических, но также и других сосудистых изменений. Данные вскрытий мужчин, причиной смерти которых явились ССЗ, показали наличие фиброзных изменений коронарных артерий у 22,2% курящих и у 0,8% некурящих. У 90,7% много курящих наблюдался гиалиноз артериол, тогда, как у курящих умеренно выявлялся в 48,4% случаев и не встречался у некурящих, что дало основание О. Auerbach et al. (1965) предложить термин «сердце курильщика». Повышение риска у курящих атеросклеротического поражения сосудов может быть связано с нарушением обмена липидов [100].

Табакокурение негативно сказывается на морфофункциональном состоянии эндотелия сосудистой стенки, которое проявляется угнетением их способности к продукции простациклина. В виду подобной модификации

происходит изменение агрегационного состояния тромбоцитарного компонента сосудистого русла и меняется тонус сосудистой стенки.

Известно о роли курения в развитии латентных и бессимптомных окклюзионных процессов в магистральных сосудах лиц пожилого возраста. Окклюзия коронарных артерий, сосудов головного мозга и периферических артерий усиливает агрегацию тромбоцитов у данного контингента больных, что повышает риск развития инфаркта миокарда и ИБС [101,137].

У курящих площадь интимы коронарных артерий, занятой атеросклерозом, больше, чем у некурящих, у них чаще наблюдаются тяжелые стенозирующие поражения. По мнению некоторых авторов, курением вызывается гипоксия эндотелия артерий, способствуя инфильтрации интимы липидами. Также курение повышает как уровень липидов крови, так и артериальное давление, особенно у лиц пожилого возраста. Курение может считаться фактором риска в развитии ИБС, но нет оснований утверждать, что курение является основной причиной возникновения ИБС [59, 68, 79, 110].

Наиболее убедительные доказательства возрастания риска заболевания у мужчин с увеличением числа выкуриваемых сигарет были представлены в результате перспективного Фремингемского исследования связи курения с ИБС. Значения относительного риска развития инфаркта миокарда неуклонно возрастали с 1,4 для женщин, выкуривавших 1-14 сигарет в сутки, до 2,4 для тех, кто выкуривал 15-24 сигареты в сутки; до 5,0 для женщин, выкуривавших 25-34 сигареты в сутки и до 7,0 для женщин, выкуривавших 35 или более сигарет в сутки. Воздействие дозы, как показали результаты исследований, зависит не только от числа сигарет выкуриваемых ежедневно. Влияние на степень риска развития ИБС, зависимое от дозы употребления сигарет, является весомым доказательством взаимосвязи между привычкой к курению и развитием данной патологии. Для сокращения продолжительности жизни мужчины на 1 год требуется выкуривание 3 сигарет в сутки, тогда как для женщин достаточно 2. У женщин отсутствует безопасный уровень курения [150].

Риск смертности от ССЗ, связанных с табакокурением, увеличивается среди того контингента курильщиков, которые выкуривают около пачки сигарет в сутки. Кроме того, высока распространенность пассивного табакокурения: от 39,6% до 43,3% соответственно дома и на работе [140].

Среди молодого населения курение является предиктором развития коронарной патологии: примерно 45,7% больных ИБС и 56,0% лиц без ИБС страдают от никотиновой зависимости. Профилактическая работа медицинского персонала способствует тому, что, согласно исследованиям, люди с верифицированным диагнозом ИБС чаще, чем обследуемые без ИБС, отказываются от этой вредной привычки. Спустя 4-10 лет после отказа от курения риск развития ССЗ примерно такой же, как у никогда не курящих [86,161,177].

С целью изучения последствий курения некоторые авторы провели оценку риска развития инфаркта миокарда у лиц, бросивших курить, по сравнению с людьми, никогда не курившими. Результаты показали, что однозначными показатели становятся лишь через 15 лет, после прекращения курения пациентом, при этом первые результаты – уменьшение риска, выявляются спустя 5 лет с момента прекращения курения [86].

Подводя итог, следует отметить, что даже низкие концентрации никотина и других составляющих табачного дыма вызывают многообразные изменения в кардиоваскулярной и других системах организма и приводят к развитию и прогрессированию ИБС, повышая риск внезапной смерти особенно у лиц пожилого и старческого возрастов. Прекращение курения значительно уменьшает риск развития осложнений, что сопоставимо с приемом медикаментозной терапии.

1.1.2 Гиперхолестеринемия как фактор риска ИБС

Выдвинутая в начале века липидная теория атеросклероза на исходе века была блестяще подтверждена - существенное и продолжительное снижение у больных атеросклерозом уровней атерогенных липидов вызывает не

только стабилизацию атеросклеротического процесса в венечных, каротидных и бедренных артериях, но зачастую приводит к частичному обратному развитию атероматоза этих артерий. Результатами большинства перспективных эпидемиологических исследований показано, что гиперхолестеринемия (ГХС) выступает одним из факторов риска развития ИБС [53,57,160].

Биохимический анализ сыворотки крови человека позволяет выявлять холестерин и его эфирные соединения и фосфолипиды, необходимые для восстановления и построения клеточных мембран, а также триглицериды с входящими в их состав длинноцепочечными желчными кислотами – депонируясь в жировой ткани, являются резервным источником энергии [173].

Циркулирующие в крови липиды связываются с белками, образуют липопротеиновые комплексы различной молекулярной плотности: высокой (ЛПВП), промежуточной (ЛПП), низкой (ЛПНП), очень низкой (ЛОНП) и хиломикроны (ХМ).

Проведенные эпидемиологические исследования позволили определить характер питания, как ключевой фактор, которым могут быть объяснены различные уровни риска клинических проявлений атеросклероза среди разных популяций. Исследование «Семи стран» показало, что высококалорийный рацион, содержащий большое число холестерина и насыщенных жиров повышает риск возникновения ИБС. Концепция факторов риска в последние годы претерпевает существенные изменения. Достаточно спорными сегодня представляются «нормальные» значения различных факторов риска, которые заменены на «целевые» показатели, которые могут быть существенно разными для больных различных групп риска [55,71,123].

Широкомасштабные эпидемиологические исследования доказывают существование сильной взаимосвязи между повышением уровня холестерина в сыворотке крови и уровнем сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. В Фрамингемском исследовании гиперхолестеринемия была связана с повышенным риском ишемической болезни сердца, повторными инфарктами, общей смертности и смертности, связанной с ИБС [120,168].

Интервенционное исследование множественных факторов риска (MRFIT) также подтвердило взаимосвязь между высоким уровнем сывороточного холестерина и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Выявлено, что снижение в популяции уровня ОХС на 10% приводит к сокращению смертности от ИБС на 15% и общей смертности – на 11% [109,119].

Риск развития ИБС постепенно начинает повышаться при уровне общего ХС 200 мг/дл (5,2 ммоль/л) и выше, а при уровне 240 мг/дл (6,2 ммоль/л) и выше – резко возрастает, что является основанием для «желательного» (оптимального) с точки зрения профилактики ИБС уровня ОХС ниже 200 мг/дл (5,2 ммоль/л), «пограничного» – уровня 200-239 мг/дл (6 ммоль/л) и «повышенного» – уровня 240 мг/дл (6,2 ммоль/л) и выше.

«Повышенным» считают содержание ХС ЛПНП в сыворотке крови 160 мг/дл (4,1 ммоль/л) и выше, «пограничным» - 130-159 мг/дл (3,9 ммоль/л), а «желательным» – уровень ниже 130 мг/дл (3,4 ммоль/л). Риск развития ИБС уменьшается при уменьшении содержания в крови ОХС и ХС ЛПНП. Снижение уровня ОХС на 1% обуславливает приблизительно на 2% снижение частоты возникновения ИБС [28,34,82,182].

При уровне ОХС более 260 мг/дл частота новых случаев ИБС в 5 раз больше, чем при уровне ОХС менее 200 мг/дл, а при уровне ОХС 250 мг/дл и более частота ИБС выше в 3 раза, чем у лиц с содержанием ОХС менее 194 мг/дл [3]. Эти данные свидетельствуют о неоднозначности влияния на развитие ИБС различных уровней общего холестерина.

Большинство авторов относят гиперхолестеринемию к одному из основных факторов риска ИБС. При обследовании мужчин 40-59 лет Б.М. Липовецким и др. в нижнем quartile статистического ряда концентрации ОХС, составлявшем 193 мг/дл, ИБС выявлена у 10,0%, в третьем quartile, при уровнях ОХС от 216 до 241 мг/дл, имелась тенденция к увеличению частоты ИБС до 12,3%. Выявлено отчетливое увеличение процента лиц с ИБС в четвертом quartile при уровне ОХС более 240 мг/дл - 17,3% [34].

Роль гипертриглицеридемии, как фактора риска ИБС, является не столь очевидной, как ГХС. Связь ГТГ с ИБС, выявляемая при однофакторном анализе, при проведении многофакторных исследований утрачивает свою значимость, так как во внимание принимаются также и другие параметры, которые влияют на риск ИБС. Это особенно касается уровня ХС ЛПВП, изменяющегося противоположно концентрации триглицеридов. Следовательно, высокий уровень ТГ определяет риск развития ИБС лишь при низкой концентрации ХС ЛПВП [23,130,179].

В многочисленных исследованиях было показано, что у женщин гиперхолестеринемия может увеличивать риск развития артериальной гипертонии. Авторами были проанализированы данные 16310 участниц исследования Nurses Health Study, в возрасте ≥ 45 лет без дислипидемии в анамнезе. Артериальная гипертония за среднее время наблюдения (10,8 года) развилась у 4593 женщин. Выявлена ассоциация повышения уровня общего холестерина с увеличением риска последующего развития АГ. Относительные риски развития АГ достигали 1,00, 0,96, 1,02, 1,09 и 1,12 у участниц с уровнями ОХС ниже 172, 172-189, 190-206, 207-228 и выше 229 мг/дл, соответственно. Аналогичную связь отметили между снижением уровней ЛПВП и увеличением соотношения ОХС и ХС ЛПВП и между риском АГ и повышением уровней ХС липопротеидов низкой плотности. Повышение уровня ТГ, особенно в сочетании с низким уровнем ЛПВП, является независимым фактором риска коронарной смертности у женщин [141,159].

По данным большинства эпидемиологических и клинических исследований выявлена прямая зависимость между уровнем ЛПНП и относительным риском ИБС. Эти данные показывают, что на каждое изменение ЛПНП на 30 мг/дл (0,8 ммоль/л), относительный риск ИБС изменяется на 30%. Таким образом, ЛПНП являются общепринятым суррогатным маркером риска ИБС.

Первичный анализ показал, что на каждый 1 ммоль/л (39 мг/дл) снижения уровня ЛПНП, отмечалось 26,6% снижение относительного риска связанных с ИБС событий (фатальный или нефатальный инфаркт миокарда

ИМ), и 28% снижение относительного риска смертности от ИБС. Результаты этого мета-анализа поддерживают представление о том, что снижение уровня общего холестерина и ЛПНП приводят к снижению относительного риска связанных с ИБС заболеваемостью и смертностью у пациентов с ИБС пожилого возраста. Важно отметить, что коронарный риск постоянно снижался по мере снижения уровня липидов, без видимого плато в снижении риска [18].

В руководствах по медикаментозной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, выпущенных третьей группой экспертов по лечению взрослых пациентов Национальной образовательной программы по холестерину США (NCEP ATP III), Европейским обществом кардиологов (ESC), и Национальным институтом здоровья и клинического качества (NICE) Великобритании, первичной целью лечения пациентов с риском ишемической болезни сердца (ИБС) является холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Дополнительные целевые уровни ЛПНП установленные для пациентов с дислипидемией, находящихся в группе очень высокого риска варьируют от менее 2,0 ммоль/л (<80 мг/дл) до менее 1,8 ммоль/л (<70 мг/дл).

Эпидемиологическими исследованиями, проведенными ГНИЦ профилактической медицины, показано, что около 60% взрослого населения в России имеют концентрацию в крови ОХС выше желаемого уровня, и около 20% имеют уровень, который соответствует высокому риску развития ССЗ [66].

Гиперхолестеринемия у мужчин увеличивается с возрастом с 3,5% в возрастной группе 25-34 лет до 13,1% в группе 45-54 лет, а затем отмечается некоторое снижение данного показателя до 8,7% в группе 55-64 лет. Стандартизированный по возрасту показатель у мужчин составил 4,4%. Распространенность гиперхолестеринемии (ГХС) у женщин 25-64 лет увеличивалась с возрастом, от 5,9% в группе 25-34 лет до 41,9% в группе 55-64 лет. У женщин стандартизированный по возрасту показатель составляет 11,4%.

Сравнительное изучение распространенности ГХС у мужчин и женщин не позволило выявить статистически достоверных различий в возрастных

группах 25-34 лет, 35-44 лет, 45-54 лет, а в возрастной группе 55-64 лет ГХС встречалась у женщин в 4,5 раза чаще ($p < 0,001$).

Стандартизированный по возрасту показатель распространенности ГХС у женщин и мужчин 25-64 лет оказался в 2,5 раза выше у женщин (11,4% и 4,4% соответственно; $p < 0,001$) [186].

Известно, что гормонально обусловленные изменения показателей липидного обмена наблюдаются у женщин всех возрастных групп. В молодом возрасте они зависят от фазы менструального цикла, причем повышение концентрации ЛПВП в период между окончанием менструации и овуляторным пиком достигает 12%. Период овуляции характеризуется кратковременным и менее выраженным повышением уровня ЛПНП до 9% и триглицеридов до 11%.

Существуют также сезонные колебания уровня общего холестерина крови, имеющие обратно пропорциональную связь с температурой, однако они менее значимы и не превышают в среднем 3-5% по сравнению между зимним и летним периодами времени. С клинической точки зрения важно подчеркнуть, что наиболее выраженные изменения показателей липидного обмена, приобретающие атерогенное значение, обусловлены у женщин гормональными изменениями, развивающимися в период климактерического синдрома.

Характерным является статистически значимое повышение по сравнению с предменструальным уровнем содержания в крови общего холестерина, триглицеридов и ЛПНП при одновременном снижении ЛПВП. В большей степени увеличивается концентрация в крови общего холестерина, прирост уровня которого составляет в среднем 1,0 ммоль/л и триглицеридов – 0,3 ммоль/л. Вследствие этого у женщин после наступления менопаузы концентрация в крови общего холестерина превышает аналогичные показатели в мужской популяции [186].

Тенденцией последних лет в превентивной кардиологии является не только выявление уже известных ФР, а определение лабораторных маркеров

и их референтных значений, в диапазоне которых они оказывают свое воздействие на развитие ИБС. Однако, такие клинико-экспериментальные исследования весьма ограничены, в виду труднодоступности и высокочувствительности не только при проведении исследований, но и при использовании их в обширной клинической практике. Кроме того, сложен еще и поиск путей воздействия на, так называемые, «новые ФР», либо выявляются трудности в определении эффективности проводимых изысканий. Учитывая распространенную смертность от ССЗ в России по сравнению с западно-европейскими странами, поиск управления ФР у россиян наиболее актуален.

1.1.3 Роль холестерина липопротеидов высокой плотности в распространенности и развитии ИБС

О взаимосвязи повышенного содержания липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и частотой атеросклеротических поражений сосудов, а также патогенетических корреляций этих показателей с распространенностью ССЗ известно благодаря многочисленным исследованиям других отечественных и зарубежных авторов.

Известно, что ЛПВП представляют собой, так называемый, «хороший холестерин», то есть, зависимость распространенности ИБС и концентрации ЛПВП носит обратный характер. Снижение уровня ЛПВП ниже 45 мг/дл приводит к повышению риска развития ИБС, а последующее снижение ЛПВП на 5 мг/дл влечет увеличение степени риска на 25,5%. В исследованиях отечественных авторов было доказано, что при концентрации ЛПВП выше 62 мг/дл соответствует риску развития ИБС 8,7%, а при показателях ниже 44 мг/дл этот риск в два раза выше (16,7%).

Согласно некоторым исследованиям, по концентрации ЛПВП можно судить даже об адаптационных и протективных реакциях организма пациентов с ИБС [1,78,118,166].

Клиническое значение в прогнозировании точности риска ССЗ имеют не ЛПВП и общий холестерин, а холестериновый коэффициент атерогенно-

сти (ХКА), то есть, принадлежность холестерина ЛПВП к атерогенному или неатерогенному подклассу. При ХКА менее 2,3 у мужчин в возрасте от 40 до 59 лет частота ИБС увеличивается свыше 7,3%, а при ХКА больше 4,0 – свыше 17,9% [48,185].

1.1.4 Артериальная гипертензия как фактор риска ИБС

Одним из самых распространенных вариантов ССЗ, а также состоянием, отягощающим течение многих других соматических заболеваний, является повышение артериального давления, причем наибольшую значимость имеет повышение систолического давления, чем диастолического. Повышенное систолическое давление (АДс) свыше 140-159 мм рт.ст., согласно исследованию MRFIT, приводит к смертности в 42,9% случаев на фоне ИБС, при АДс 160-179 мм рт.ст. – в 16,9%, а при АДс выше 180 мм рт. ст. – в 7,2% [109].

Кроме того, гипертоническая болезнь провоцирует ишемию миокарда и ткани головного мозга, почечную недостаточность [2,152,153,174], что приводит к социально-экономическим потерям за счет повышения сроков временной утраты трудоспособности пациентов, их нетрудоспособности (инвалидность) и даже смертности. Многочисленные многоцентровые исследования (Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators, ПРЕМЬЕРА; EUROPE, INVEST, CAMELOT и другие) позволили выявить, что ИБС выявляется у 66%-80% пациентов с АГ. Доля смертности от артериальной гипертонии составляет от 40% до 60-70% случаев в структуре общей смертности населения мира. У пациентов мужского пола возрастной категории 40-59 лет гипертоническая болезнь повышает риск смертности от инсульта головного мозга в шесть раз, а от ИБС – в 3 раза [72].

Однако, этот фактор риска является корригируемым и легко верифицируемым доступными методами клинического обследования пациентов с первичной или повторной артериальной гипертензией. Не смотря на это, распространенность артериальной гипертензии среди взрослого населения России

остаётся на высоком уровне: она выявляется у 41,1% женщин и у 39,2% мужчин, а у лиц старше 70 лет в 90% и 58% соответственно у женщин и мужчин. Причем, распространённость АГ среди жителей мегаполисов выше, чем у сельского населения и составляет 24,6% среди женщин и 25,6% среди мужчин. Кроме того, отмечается тенденция к повышению распространённости АГ среди населения младше 18 лет. На распространённость АГ влияет и трудовой анамнез (чаще выявляется среди лиц, занятых тяжёлым физическим трудом), и уровень образования (выше у лиц с начальным образованием), а также психо-эмоциональные и социальные факторы (распространённость АГ выше в овдовевших и разведённых семьях) [50].

1.1.5 Избыточная масса тела как фактор риска ИБС

Нарушение пищевого поведения, сопровождающееся повышением массы тела, привело к высокой распространённости ожирения среди населения в мире – около 30%. По данным ВОЗ, ожирение является «глобальной неинфекционной эпидемией XXI века» [59,140].

Многие факторы определяют распространённость избыточной массы тела в популяции, важное место среди которых занимают социально-экономические, поведенческие и психологические. Среди людей, ведущих малоподвижный образ жизни, и лиц, чья трудовая занятость обусловлена вынужденным сидячим положением, избыток массы тела встречается чаще. Известно, что некоторые виды изотонической физической активности (быстрая ходьба или плавание) в режиме 30 - 45 мин 3 - 4 раза в неделю обеспечивают кардиопротективный, антиатерогенный эффекты и используются в качестве немедикаментозного лечения ССЗ [132].

Различают алиментарно–конституциональную форму ожирения, встречающуюся наиболее часто, и «эндокринное» ожирение, вызванное каким либо первично–эндокринным заболеванием – гипотиреозом, нарушением функции яичников, надпочечников и другими причинами. Согласно эпидемиологическим исследованиям имеется прямая корреляция между индексом массы тела (ИМТ), риском осложнений и смертностью. Мужчины и женщи-

ны с ИМТ, превышающим 30 кг/м², имеют ожирение и более высокий риск осложнений в сравнении с теми, кто относится к группе избыточной массы тела (ИМТ от 25 до 29,9 кг/м²) или нормальной массой тела (ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м²) [43,105].

Как уже упоминалось ранее, пациенты с повышенной массой тела имеют больший риск развития атеросклеротических повреждений сосудистой стенки, ИБС и других кофакторных заболеваний, таких как сахарный диабет и дислипидемия, особенно среди пожилых пациентов. Тем не менее, в развитии АГ, ИБС и гиперхолестеринемии избыточная масса тела имеет отдельное патогенетическое значение [90].

Доказано, что гендерная принадлежность при наличии избытка массы тела отягощает развитие ССЗ: у 44% женщин с ожирением увеличивается риск инфаркта миокарда, а у 37% – стенокардии [43].

1.1.6 Стресс как фактор риска ИБС

Состояние ССЗ во многом определяется психо-эмоциональным статусом пациентов, который также является самостоятельным ФР. Распространенность аффективных расстройств составляет около 5-10% в мире [125], а депрессий – около 3 %, с тенденцией к росту до 20 % [122].

У женщин гораздо выше, чем у мужчин риск распространенности униполярных депрессивных расстройств, который составляет 3,2% и 1,9% соответственно. В течение года расстройства психики по типу депрессивных состояний развиваются у 9,5% женщин и 5,8% мужчин [30].

Психо-эмоциональный статус, несомненно, оказывает влияние на общее качество жизни пациентов с ССЗ и способствует повышению потребности таких пациентов в оказании качественной многопрофильной медицинской помощи [98].

Сердечно - сосудистая система, являясь эффектором большей части адаптационных реакций организма, испытывает повреждающее воздействие стрессов достаточно часто [177], при этом, стресс-индуцированными состояниями многократно повышаются риски неблагоприятных сердечно - сосуди-

стных исходов, среди которых широко распространены ИМ, мозговой инсульт, угрожающие жизни аритмии, внезапная сердечная смерть. При этом, значительно утяжеляется течение уже имеющихся ССЗ [34].

Риск фатальных или нефатальных кардиоваскулярных последствий тесно связан с острым или хроническим психо-эмоциональным напряжением, ассоциированным с напряжением адаптивных возможностей личности и активизацией оксидантного стресса. Известно, что лица мужского пола более подвержены стрессу, так как у них в 2,53 раза чаще возникают инсульты [14].

Патогенетически среди всех психо-социальных (неконвенционных) ФР развития заболеваний ССЗ выделяют следующие направления [11,26,100, 115,120,158]:

1. Личностно-поведенческие;
2. Повседневно-ситуационные;
3. Социально-адаптивные;
4. Трудовые.

Отягощающими и провоцирующими факторами психо-социальных ФР являются [9,69]:

1. Степень информированности о проблемной ситуации, в том числе, и о своем состоянии здоровья;
2. Личностная тревожность;
3. Склонность к депрессивным состояниям;
4. Диссомния;
5. Гармоничность семейных взаимоотношений.

Однако, не только психо-эмоциональный статус может провоцировать развитие кардиоваскулярной патологии, но и уже возникшие проблемы в состоянии здоровья, влекущие снижение качества жизни, так же индуцируют возникновение нозогенной депрессии. Получается, так называемый, «порочный круг». Кроме того, продолжительная депрессия, психоэмоциональное напряжение и тревога, может приводить к перееданию, росту интенсивности

курения, понижению физической активности, а также к злоупотреблению алкоголем [156].

Под влиянием психотравмирующих факторов происходит активация симпатико-адреналовой системы, нейроэндокринных реакций и РААС. Стресс-индуцированными метаболическими маркерами ранней морфофункциональной трансформации ССС является увеличение интерлейкинов, кортизола, ренина и эндотелина, гиперинсулинемия и другие.

1.1.7 Алкоголь как фактор риска развития ИБС

Распространенность употребления алкогольсодержащих напитков среди мужского населения России составляет около 82%, а для 17% это является привычкой. В возрасте до 45 лет смерть наступает в состоянии алкогольного опьянения в 80% [13], а согласно масштабным мировым исследованиям, в 3,2% случаев алкогольная интоксикация является отягощающим фактором [55]. Кроме того, на территории РФ при определении понятия «алкогольная интоксикация» не учитываются алкоголь индуцированные психозы и отравления суррогатами алкоголя, так как не всегда удастся провести полную судебно-медицинскую экспертизу.

Алкогольная зависимость является мультифакториальным заболеванием, патогенетически обусловленным фенотипическим полиморфизмом, наследственной отягощенностью и влиянием факторов окружающей среды [51,54].

Употребление алкогольсодержащих напитков провоцирует артериальную гипертензию. Некоторые авторы полагают, что алкоголизм является триггерным фактором для АГ у каждого пятого пациента [75]. Установлено, что потребление алкоголя в дозе от 1 до 209 грамм в неделю приводит к низкому риску АГ (0,88-0,89), а в дозе свыше 210 грамм в неделю – этот риск составляет 1,71. У лиц без АГ в анамнезе после употребления алкоголя отмечается повышение АД на 5/7 мм рт.ст. в час, а у гипертоников – 10/4 мм рт.ст. в

час. Хроническое потребление алкоголя в дозе 20-34 грамма в сутки увеличивает риск АГ на 40%, а при приеме свыше 35 грамм в сутки – на 90% [129].

Алкоголь оказывает влияние на липидный обмен, причем оно имеет дозозависимый эффект: в низких дозах (до 35-40 мл в день) отмечается антиатерогенный эффект алкогольных напитков, так как повышается уровень ЛПВП, а в более высоких дозах – ЛПНП. Цирротические изменения в печени вследствие злоупотребления алкоголем, приводят к снижению общего холестерина [75].

Длительное употребление этанола приводит к дегенеративным изменениям в кардиомиоцитах поперечно-полосатой сердечной мышечной ткани и разрастанию соединительной ткани, накоплению коллагена вызывая интерстициальный фиброз. Эпизодический или постоянный прием алкоголя подавляет синтетические процессы, приводит к нарушению архитектоники миофибрилл и к дисфункции сократительного аппарата миокарда [178].

Морфологические трансформации, происходящие на микроскопическом уровне при перманентном воздействии алкоголя, индуцируют развитие левожелудочковой недостаточности, проявляющейся диастолической и/или систолической дисфункцией. Причем, нарушения диастолической функции левого желудочка зачастую обнаруживаются случайно, так как отсутствует какая-то либо клиническая симптоматика, в особенности у пациентов, страдающих от избыточного употребления алкоголя.

Установлено, что даже при бессимптомном течении сердечно - сосудистых заболеваний и сохранной систолической функцией как у больных хроническим алкоголизмом, так и у здоровых лиц, употребляющих алкоголь в небольших дозах, верифицируются признаки гипертрофии левого желудочка при электрокардиографическом исследовании. Прогрессирование нарушений функции сердца проявляется застойной сердечной недостаточностью, дилатационной кардиомиопатией и носит дозозависимый характер в зависимости от стадии алкоголизма. Алкогольная дилатационная кардиомиопатия развивается, спустя 5 лет, а также при употреблении более 80-100 мл алкоголя

ежедневно. Кроме того, существуют и гендерные различия в манифестации кардитоксических эффектов спиртосодержащих напитков не в пользу женщин [182].

О патогенетической взаимосвязи морфофункциональных изменений миокарда, проявляющихся систолической и диастолической дисфункцией, и употреблением алкоголя свидетельствует тот факт, что после прекращения действия этанола наблюдается улучшение сердечной деятельности. Причем, выраженность подобных положительных эффектов напрямую зависит от стажа алкоголизма. При прекращении употребления алкогольсодержащих напитков увеличивается фракция выброса левого желудочка, а полный регресс симптоматики даже при снижении концентрации и частоты этанолового воздействия наблюдается уже через 6-12 месяцев.

Высокие дозы этанола приводят к подавлению окислительного фосфорилирования свободных жирных кислот в печени, в результате чего наблюдается увеличение интенсивности синтеза триглицеридов и ЛПВП. Именно это обуславливает у больных алкоголизмом гипертриглицеридемию, которая сама по себе является фактором риска сердечно - сосудистых заболеваний. Вместе с повышением концентрации триглицеридов в крови пациентов, употребляющих алкоголь, наблюдается повышение уровня общего холестерина и ЛПНП. Однако, умеренное употребление алкоголя, по данным некоторых авторов, приводит к повышению концентрации ЛПВП, что оспаривается другими исследователями [83].

Анализ статистических данных о распространенности сердечно - сосудистых заболеваний и смертности от них среди населения всего мира, злоупотребляющего алкоголем, показал, что в такой когорте больных обнаруживается мультифокальное влияние и других факторов риска. То есть, среди людей, употребляющих алкоголь в высоких дозах, распространена артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, систолическая и/или диастолическая дисфункция, причем на фоне гипертриглицеридемии.

Другим фактором риска развития сердечно - сосудистых заболеваний у алкоголиков является табакокурение, которое в большом проценте случая выступает в тандеме с употреблением алкоголя [182].

Краеугольным камнем диалектики алкоголизма является бифазное, кардиопротективно-кардиотоксическое действие алкоголя. Эффекты алкоголя представляются дозозависимыми: рост вероятности развития ИБС отмечают как при полном воздержании от алкоголя, так и при злоупотреблении им. Рассмотрение кардиопротективного действия алкоголя, нивелирующегося при развитии алкогольной кардиомиопатии.

1.2 Морфологическое и электрофизиологическое ремоделирование левых отделов сердца у пациентов пожилого возраста с фибрилляцией предсердий на фоне ишемической болезни сердца

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее частой клинически значимой аритмией, и ее частота постоянно растет особенно среди пациентов старшего и пожилого возрастов [183, 184]. Ожидается, что в странах Европейского Союза число пациентов в возрасте ≥ 55 лет с ФП увеличится более чем вдвое в период между 2010 и 2060 годами, с 8,8 до 17,9 миллионов [194]. Доказано, что риск развития ФП удваивается с каждым десятилетием, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, и превышает 20% к 80 годам [183]. Структурно составившиеся предсердные пучки характеризуются усилением фиброзной ткани, которая вкраплена между миоцитами [188]. Сердечный фиброз характеризуется чрезмерным накоплением фибриллярного коллагена во внеклеточном пространстве. Это может быть результатом возрастной потери кардиомиоцитов или интерстициальной реакцией на хронические заболевания, такие как гипертония, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность [183,188]. Фиброз предсердий является основным структурным субстратом обсуждаемого нарушения ритма сердца и лежит в основе ремоделирования

левых отделов сердца у таких больных, а также приводит к увеличению общего времени активации предсердия (PA-TDI) [183,188].

Имеются данные о корреляционной зависимости между прогрессирующим ремоделированием левого предсердия у пациентов с ФП и увеличением фиброза по данным биопсии [184]. Хорошо известно, что ФП сопровождается электрическим, сократительным и структурным ремоделированием левого предсердия, которое играет значимую роль в сохранении аритмии. Процесс ремоделирования, который происходит в левом предсердии, завершается потерей его миоцитов, повышением содержания коллагена и, как следствие, нарастанием интерстициального фиброза [184].

С другой стороны, описанное многими авторами ремоделирование миокарда левого желудочка при ХСН не позволяет судить о геометрическом ремоделировании предсердий, которое, несомненно, возникает вследствие морфофункциональных желудочковых трансформаций. В частности, пациенты с дилатационной кардиомиопатией с большой долей вероятности испытывают изменение объема ЛП, ассоциированное с ремоделированием миокарда ЛЖ, диастолической дисфункцией и уровнем митральной регургитации [123].

Вышеуказанное можно объяснить результатами исследования других авторов, которые считают что, коллагеногенез и дисметаболические нарушения стромального компонента поперечно-полосатой сердечной мышечной ткани носят локальный характер, то есть, не являются вариантом системной патологии обмена коллагена. Однако, ремоделирование миокарда обусловлено именно тандемными трансформациями кардиомиоцитов и коллагенового матрикса. Наряду с этим, помимо гипертрофии кардиомиоцитов наблюдается угнетение апоптоза и нарушение архитектоники мышечных волокон, что приводит к увеличению общей массы полостей сердца и, как следствие, к предсердному ремоделированию. Фибротические изменения соединительной ткани являются морфологическим субстратом для формирования механизма micro re-entry в миокарде предсердий [184].

При патоморфологическом исследовании миокарда предсердий пациентов, страдающих нарушениями ритма сердца, согласно литературным данным, обнаруживается гипертрофия, вакуольная дегенерация кардиомиоцитов, лизис миофибрилл. Со стороны соединительнотканного компонента при гистологическом исследовании пораженного миокарда предсердий наблюдаются фибротические изменения, лимфоцитарная инфильтрация и признаки асептического воспаления [185].

Ультраструктурные и функциональные изменения миокарда приводят не только к десинхронозу в работе кардиомиоцитов, но и являются причиной дисфункции электрофизиологических свойств предсердий, что способствует сохранению ФП.

Морфологическое ремоделирование в таких случаях дополняется электрофизиологическим ремоделированием. Считается, что именно электрофизиологическое ремоделирование миокарда, вызванное морфологической неоднородностью миокарда предсердий, является наиболее значимым патогенетическим фактором рецидивирующего течения ФП. В результате, возникает укорочение периода рефрактерности, нарушение функции проводящих кардиомиоцитов, локализованных, преимущественно, в предсердиях, и дезадаптационные нарушения [183,151].

Одним из факторов риска, описанных в многочисленных результатах исследований, является вариабельность сердечного ритма [183,184]. Установлена взаимосвязь между ВСР и смертностью от ССЗ, в том числе, и среди пациентов с ФП, так как возникновение пароксизмов подчиняется вагусной регуляции. Импульсы, посылаемые симпатической нервной системой, являются триггерами в возникновении нарушении ритма сердца, а парасимпатическое влияние вегетативной нервной системы приводят к запуску механизма re-entry. У пациентов с персистирующей формой ФП субстратом к предсердному ремоделированию является усиленное влияние симпатической предсердной иннервации. Причем, такому механизму влияния подвержены и пациенты с персистирующей формой ФП, как начинающейся, так и рецидиви-

рующей после кардиоверсии [183,184]. Для выявления симпатического и парасимпатического влияния вегетативной нервной системы кардиологических больных с нарушениями сердечного ритма применяются линейные параметры ВСР: увеличение нормализованного значения показателей LF и LF/HF и уменьшение нормализованного значения HF за 6 минут до начала эпизода пароксизма ФП. У пациентов с пароксизмальной формой ФП были описаны «вагусные» и «адренергические» формы ФП, а также переменные желудочковые сокращения у пациентов с постоянной формой ФП и парасимпатическая активность ночных эпизодов ФП у пациентов без органических поражений миокарда. Морфологически укорочение рефрактерного периода обусловлено замедленным поступлением ионов Ca^{2+} через L-каналы и усилением калиевого тока внутрь клеток [184]. Происходит также нарушение адаптации эффективного рефрактерного периода (ЭРП) к повышению частоты стимуляции. Так, шестиминутная по длительности электростимуляция токами частотой 130 импульсов/минуту не вызывает изменения автоматизма синусового узла (СУ). При таком же воздействии, но в условиях денервации сердца у пациентов с дисфункцией СУ, наблюдается пролонгация скорректированного времени восстановления функции СУ, а у здоровых пациентов увеличивается время восстановления функции СУ. Это свидетельствует в пользу функциональной гетерогенности и реорганизации, что в конечном итоге приводит к сенситивному реагированию предсердий на фибрилляцию [102].

Несмотря на полученные сведения об электрическом ремоделировании предсердий в экспериментальных исследованиях, остается спорным вопрос об их клиническом применении, так как даже после восстановления электрофизиологических свойств миокарда после семидневной фибрилляции предсердий, структурно-функциональные изменения миокарда предсердий сохраняются и практически не обратимы при превышении, так называемого, «критического порога» [188]. Увеличение размеров ЛП, при котором их фибрилляция становится необратимой, способствует запуску механизма re-entry, в виду особенностей архитектоники ЛП по сравнению с ЛЖ. Дистрофически

измененный миокард предсердий и недостаточность митрального клапана препятствуют реализации своих функций даже в физиологических условиях, а нормальное конечнодиастолическое давление в полости ЛП уже является чрезмерной нагрузкой. В ЛП, по сравнению с ЛЖ, раньше возникают дисметаболические изменения, что предопределяет их склонность к пароксизмам, особенно у больных с ишемической болезнью сердца [183,184].

1.3 Роль генетического полиморфизма, в том числе С344/т гена альдостеронсинтазы (СYP11В2), в патогенезе ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий

Достижения современной науки позволили изучать не только общеизвестные факторы риска сосудистых заболеваний, но и предопределять их развитие на генетическом уровне. В многочисленных клинических исследованиях уже давно было указано на наследственный характер ИБС. Тем не менее, до сих пор не определен тот единственный патогенетический фактор, который безапелляционно определял бы прогноз сердечно - сосудистой патологии у лиц пожилого возраста. Учитывая, геронтологические особенности многих других коморбидных заболеваний, а так же тот факт, что некоторые прогностические факторы риска могут принимать участие в патогенетических каскадах при нескольких заболеваниях одновременно, заболевания сердечно - сосудистой системы по праву считаются мультифакториальными. Изучение таких заболеваний с точки зрения генетической предрасположенности возможно при помощи верификации, так называемых, генов-кандидатов и их аллельных вариантов [42,80,133].

Аллельные варианты представляют собой определенную последовательность нуклеотидных цепочек. Полиморфизм генов-кандидатов может быть как однонуклеотидным (при замещении одного нуклеотида), инсерционным и делеционным. Анализ вероятности аллельного варианта возможен на основании исследования сроков образования конечной белковой молеку-

лы, то есть путем изучения нарушений метаболизма, характерных для данного вида патологии [178].

Так, например, повышенная агрегация тромбоцитов может быть обусловлена следующим каскадом генетических мутаций: аллель P1A2 усиливает сигнальную функцию комплекса гликопротеинов IIb/IIIa, в результате чего в тромбоцитах индуцируются АДФ-зависимые процессы, что и приводит к агрегированию тромбоцитов. Однако, это было определено в опыте *in vitro* [58]. Другим примером является замена нуклеотидной последовательности Thr145Met в гликопротеине GPIIb α , вместо лейцинового комплекса, приводит к нарушению связывания рецептора с лигандом, что также вызывает агрегацию тромбоцитов. Однако, аллель 145Met GPIIb α также является ответственным за формирование тромбозов. Мутация в аллеле 191R гена PON1 приводит к увеличению риска атеросклероза [126].

Рассматривая генетический полиморфизм в определенных аллельных вариантах, предоставляется возможность изучения метаболических нарушений, происходящих под влиянием генетических мутаций в этих участках и дефинировать это, как немодифицируемый прогностический фактор.

Доказано, что в патогенезе ССЗ одним из генов-кандидатов является ген ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), locus которого топирован в хромосоме 17q23. Синтез АПФ осуществляется во многих тканях, но преимущественно в однослойных эпителиальных – плоским эпителием сосудов (эндотелием) и эпителием почек. Под действием АПФ происходит гидролитическая трансформация ангиотензина 1 в ангиотензин 2 – пептид, стимулирующий выработку альдостерона и инактивирующий брадикинин. АПФ является ферментом, определяющим деятельность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), проявляющейся в регуляции АД и водно-солевого баланса. Генетический полиморфизм гена АПФ приводит к атерогенезу и тромбозу, супрессии эндогенного фибринолиза за счет экспрессии ангиотензина 2 и депрессии брадикинина; к гипертензии за счет дисфункции РААС [127,154].

Вариативное обнаружение концентраций АПФ в плазме крови у различных пациентов с ССЗ во многом определяется инсерционно-делеционным полиморфизмом (I-D-полиморфизмом). Наиболее подвержены гиперферментемии АПФ пациенты, у которых обнаруживается D-D-полиморфизм, наименее – люди с I-I-полиморфизмом (разница в сывороточной концентрации АПФ может быть более, чем в 2 раза). Промежуточную позицию занимают больные с I-D-полиморфизмом.

Следовательно, пациенты с D-D-полиморфизмом составляют группу риска по развитию ССЗ (в частности, инфаркта миокарда), вызванных экспрессией АПФ и ангиотензина 2. Среди таких пациентов чаще обнаруживается ИБС, которая является причиной смерти [32,35]. Полиморфизм I-D гена АПФ определяет гемодинамически значимый коронароспазм и коронаротромбоз, но реже приводит к летальности от ИБС [86].

Еще одним фактором риска развития ССЗ является гиперлипопротеинемия и атерогенная дислипидемия [196]. Одними из генов-кандидатов являются аполипопротеин В (апо-В) и аполипопротеин Е (апо-Е). Кроме этого, хорошо изучены и другие гены: ген липопротеинлипазы, гидролизующий триглицериды (ТГ) и ген рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (PPAR).

В доступной литературе встречается большое количество источников, в которых описана нуклеотидная последовательность гена апо-В (4536 аминокислот и сигнальных пептид из 27 аминокислот в N-концевой части), его мутации (Arg3500Gln) и полиморфизм (наследственность аномалии апо-В была выявлена в 1987 году). Являясь рецептором опосредованной элиминации различных классов липопротеинов, мутация апо-В приводит к тяжелой гиперхолестеринемии, что повышает риск ИБС [144].

Наследственная (семейная) гиперхолестеринемия, возникающая в результате мутации рецептора ЛПНП, часто встречающееся (1:500) аутосомно-доминантное наследственное заболевание, повышающее смертность у носителей в десятки раз по сравнению с нормальной популяцией [178].

В метаболизме липидов принимает участие большое число белковых молекул, сборка которых регулируется соответствующими генами. В виду этого, все элементы системы метаболизма липидов принимаются к рассмотрению в качестве патогенетических кандидатов, определяющих риск ИБС.

Одним из популярных направлений исследования генетических предикторов ИБС и ее осложнений является изучение генетического полиморфизма коагуляционной системы и метаболизма гомоцистеина. Эти белки и их наследственные вариации определяют гомеостаз системы свертывания крови, одного из патогенетического элемента эндотелиальной атерогенности и тромбозов. В свою очередь, уровень сывороточного гомоцистеина может быть автономным фактором риска атеросклеротических и атеротромботических изменений сосудов. Так, например, в патогенезе коронарного атеросклероза десятая часть принадлежит именно повышенной концентрации гомоцистеина, а дальнейшее повышение его уровня на 5 ммоль/л повышает риск атеросклероза коронарных артерий на 60% и 80% среди мужчин и женщин соответственно. Такой риск эквивалентен гиперхолестеринемии свыше 20 мг/дл.

Гипергомоцистеинемия приводит к гиперпродукции дисульфидной смеси и тиолактон гомоцистеина. Токсическое воздействие гомоцистеина на эндотелий сосудов заключается в пероксидном повреждении его клеток, что приводит к обнажению эндотелиального матрикса, дистопии пролиферирующих клеток и компенсаторной активации тромбоцитов и лейкоцитов. Кроме того, гомоцистеин вызывает нетромболитические трансформации в эндотелиальных клетках, активируя факторы XII и V, что блокирует активность тромбомодулина и гепаринового сульфата. В конечном итоге такие изменения эндотелия приводят к снижению его антиатерогенной защиты и развитию тромба [10,81].

Компенсаторно-защитной реакцией сосудистой стенки на гипергомоцистеинемия является высвобождение эндотелием оксида азота, который, связываясь с сульфгидрильными группами гомоцистеина, блокирует

сульфгидрилзависимое высвобождение пероксида азота в присутствии кислорода, превращая гомоцистеин в S-нитрозогомоцистеин, обладающим вазодилатирующими свойствами и свойствами ингибитора тромбоцитарной активности [51,192].

Тиолактон гомоцистеина (ангидридный вторичный продукт окисления гомоцистеина) связывает ЛПНП. В результате фагоцитоза такого комплекса макрофагами, они превращаются в «пенистые клетки», находящиеся внутри атеросклеротической бляшки [87].

Активация системы ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС) имеет критическое значение в патогенезе, как сердечной недостаточности, так и фибрилляции предсердий [84,87]. В частности, связывание альдостерона с рецептором минералокортикоидов стимулирует апоптоз кардиомиоцитов, приводя к их фиброзу, который является значимым патогенетическим фактором, как для сердечной недостаточности, так и для ФП [136]. Минералокортикоидные рецепторы активируются в кардиомиоцитах предсердий при ФП, потенциально усиливая эффекты связывания альдостерона [178]. Как еще одно доказательство важности альдостероновых и минералокортикоидных рецепторов в патогенезе ФП, было установлено что антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР) снижают риск возникновения новых случаев фибрилляции предсердий у пациентов с систолической сердечной недостаточностью [174,192].

Альдостерон-синтаза – это фермент, который катализирует конечную реакцию с образованием альдостерона. Ген альдостерон-синтазы (CYP11B2) состоит из 9 экзонов и локализован в хромосоме 8q22 [80]. Общий SNP в области промотора гена CYP11B2, C-344T> C (rs1799998) встречается примерно у 30% афроамериканцев и 46% европейцев [94], с 4-кратным повышением сродства к стероидогенному фактору транскрипции 1 (SF-1) и повышенной экскреции альдостерона, сообщенной с -344C аллелью [192]. В клинических исследованиях было выявлено, что аллель -344C связана с увеличением размера левого желудочка у европейцев, а также с системной гипертензией и

ишемическим инсультом у азиатов [95, 127]. О. Amir et al. установили, что генотип -344СС является риском возникновения ФП и ухудшения ремоделирования левого желудочка в израильской популяции у пациентов пожилого возраста с сердечной недостаточностью [74].

В частности, генотип СYP11B2 -344СС был связан с увеличением шансов ФП в 2,4 раза среди израильской когорты с систолической сердечной недостаточностью [74, 133], включающих более 2700 пациентов с эссенциальной гипертонией, гипертонической болезнью сердца и сердечной недостаточностью, свидетельствовали о 2-кратном увеличении шансов возникновения ФП при генотипе СС.

Доказано, что антагонисты минералокортикоидных рецепторов спиронолактона ослабляют негативные эффекты альдостерона при ФП на уровне ткани предсердия, где, по-видимому, минералокортикоидные рецепторы активируются, что подтверждает идею о том, что АМР могут снизить риск возникновения фибрилляции предсердий при сердечной недостаточности у пациенты с генотипом -344СС [178]. Тем не менее, роль антагонистов минералокортикоидных рецепторов у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечной недостаточностью с ассоциированным генотипом СYP11B2 -344 и риском возникновения ФП еще не установлена.

Вполне возможно, что регуляция альдостерона имеет более весомое значение в патогенезе ФП у пациентов с сердечной недостаточностью, чем у пациентов с другими заболеваниями, учитывая доказанное участие альдостерона в ремоделировании желудочков сердца и формировании фиброза в кардиоцитах [84,87].

Таким образом, изучение генетического типирования пациентов с ССЗ позволяет персонифицировать предикторы развития сердечно - сосудистой патологии с учетом наследственной предрасположенности. Оптимизация системы здравоохранения в сторону превентивных мероприятий, направленных на первичную и вторичную профилактику атеросклеротической и атеротромботической дисфункции эндотелия у пожилых людей, позволит снизить рас-

пространенность ССЗ и улучшить показатели смертности кардиологических больных.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования, общая характеристика пациентов

Для достижения цели и решения поставленных задач нами на протяжении 2017-2019 гг. проведено комплексное углубленное обследование 105 пациентов в возрасте от 60 до 89 лет с хронической ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и постоянной формой фибрилляции предсердий (основная группа). Группу сравнения составили 35 пациентов от 60 до 89 лет с хронической ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией без нарушения ритма сердца (рисунок 2.1).

Данная работа является когортным проспективным исследованием.

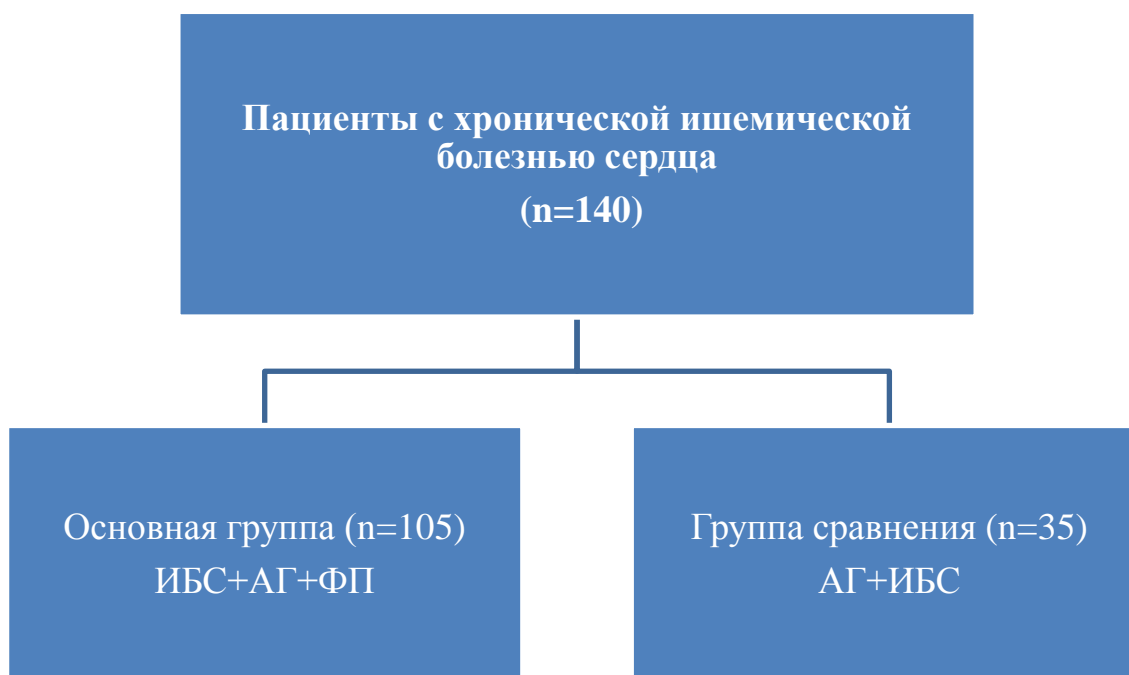


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

Верификацию диагноза хронической ишемической болезни сердца и проводили согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению стабильной ИБС (2013), международных критериев и международной классификации болезней X пересмотра (I25 – Хроническая ишемическая болезнь сердца).

Верификацию диагноза фибрилляции предсердий проводили согласно рекомендациям Российского кардиологического общества (2013), международным критериям и международной классификации болезней X пересмотра (I48 – Фибрилляция и трепетание предсердий).

Проведение исследования основывалось на этических принципах научных исследований с включением людей (Хельсинская декларация) и положений рекомендаций надлежащей клинической практики (GCP – good clinical practice). Дизайн исследования утвержден Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Перед началом обследования все пациенты давали письменное согласие на участие в данном исследовании.

Критериями включения пациентов в исследование являлись:

1. Наличие письменного информированного добровольного согласия на участие в исследовании и распространение данных в рамках проводимого исследования.
2. Возраст пациентов старше 60 лет и моложе 89 лет.
3. Ясный уровень сознания пациентов пожилого и старческого возраста (способность самостоятельно и адекватно вести беседу, отвечать на вопросы).
4. Сохранение способности к самообслуживанию.
5. Верифицированный и инструментально подтвержденный диагноз ИБС (согласно Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению стабильной ИБС, 2013), стабильной стенокардии напряжения, ФК II.
6. Пароксизмальная и постоянная форма фибрилляции предсердий для пациентов основной группы.

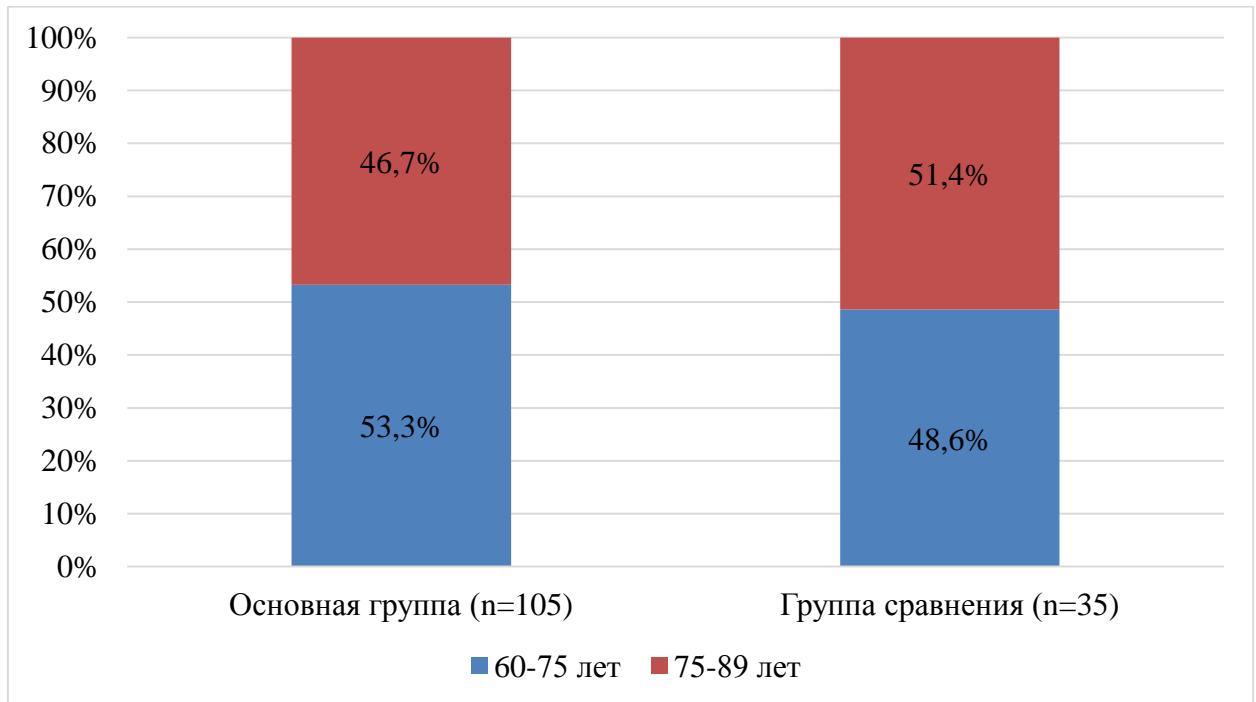
Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Отсутствие письменного информированного добровольного согласия на участие в исследовании и распространение данных в рамках проводимого исследования.
2. Отказ от дальнейшего участия в исследовании.

3. Несоответствие критериям включения.

4. Наличие других нарушений ритма сердца и проводимости.

Распределение пациентов по возрасту представлено на рисунке 2.2.



Рисуно. 2.2 – Возрастная характеристика обследованных пациентов основной группы и группы сравнения (n=140)

Как представлено на рисунке 2.2, 53,3% обследованных основной группы (n=56) были пациенты пожилого возраста (60-75 лет). Доля больных с ИБС и фибрилляцией предсердий старческого возраста (старше 75 лет) составила 46,7% (n=49).

В группе сравнения 48,6% обследованных (n=17) были пожилого возраста, 51,4% (n=18) - старше 75 лет.

Распределение пациентов по полу представлено в таблице 2.1.

Согласно данным таблицы 2.1, в основной группе мужчины составляли 52,4% (n=55), женщины – 47,6% (n=50). В группе сравнения гендерное распределение не отличалось от пациентов основной: 54,3% (n=19) были обследованные мужского пола, 45,7% (n=16) – женского (p>0,05). Группы исследования были статистически сопоставимы по полу и возрасту.

Таблица 2.1 – Гендерное распределение обследованных пациентов
(n=140)

Пол	Основная группа (n=105)		Группа сравнения (n=35)	
	Абс.	%	Абс.	%
Мужчины	55	52,4	19	54,3
Женщины	50	47,6	16	45,7

Согласно клиническим рекомендациям «Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца» [27], в ходе расспроса, в зависимости от переносимой физической нагрузки у обследованных больных было установлено наличие 1 и 2 функциональных классов стабильной стенокардии напряжения (по классификации Канадского кардиологического общества), что представлено в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Распределение обследованных пациентов (n=140) в зависимости от функциональных классов ИБС

Пол	Основная группа (n=105)		Группа сравнения (n=35)	
	Абс.	%	Абс.	%
ФК-1	38	36,2	15	42,8
ФК-2	67	63,8	20	57,1
Всего	105	100	35	100

Как представлено в таблице 2.2, в обеих группах исследования преобладали пациенты ФК-2 стабильной стенокардии напряжения, без достижения значимой разницы (63,8% и 57,1% соответственно).

Длительность ИБС и пароксизмальной формы ФП составила от одного года до пяти лет. В среднем, анамнестическая длительность аритмии была $3,85 \pm 0,5$ лет. Пароксизмы беспокоили пациентов с частотой от двух раз в неделю, до одного раза в квартал ($2,8 \pm 2,0$ эпизода/месяц). Минимальная продолжительность пароксизма составляла три часа, максимальная – двое суток, в среднем 21 ± 10 часов.

Верификация постоянной формы ФП основывалась на оценке ее длительности при неэффективной кардиоверсии и в случаях, если она не проводилась. В основной группе пациентов анамнестическая длительность ИБС также составляла от одного года до пяти лет (в среднем $4,27 \pm 0,5$ лет), длительность постоянной формы ФП – $2,3 \pm 0,6$ года. Постинфарктный кардиосклероз не был документирован у пациентов обеих групп исследования. Артериальная гипертензия была диагностирована у всех пациентов (100%), как основной группы, так и группы сравнения.

Для анализа степени выраженности клинических проявлений ФП использовалась шкала «EHRA –score» (таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Классификация симптомов ФП (шкала EHRA)

Класс EHRA	Характеристика
EHRA I	Нет симптомов
EHRA II	Незначительные симптомы, повседневная активность не нарушена
EHRA III	Значительные симптомы, повседневная активность значительно страдает
EHRA IV	Инвалидизирующая симптоматика, нормальная повседневная активность невозможна

Оценка степени риска тромбоэмболических осложнений проводилась в соответствии со шкалой CHA₂DS₂-VASc [47]. Максимально высокий риск, согласно этой шкале, обнаруживался у пациентов основной группы старше 75 лет. В среднем, в когорте с ФП средний балл составлял $2,35 \pm 0,5$, тогда как в группе сравнения – $2,18 \pm 0,3$.

Медикаментозная терапия назначалась с применением персонализированного подхода, учитывая клиническую эффективность назначений, а также ранее проводимую терапию. Назначенные группы препаратов (n=11 в основной группе и n=10 – в группе сравнения) и их частота у обследованных пациентов обеих групп представлена в таблице 2.4.

Таблица 2.4 – Группы препаратов, применяемые у обследованных пациентов (n=140)

Группа препаратов	Основная группа (n=105)		Группа сравнения (n=35)	
	Абс.	%	Абс.	%
Бета-блокаторы	61	58,1	20	57,1
Антагонисты кальция	14	13,3	5	14,3
Ингибиторы АПФ	63	60,0	22	62,9
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	13	12,4	4	11,4
Нитраты	10	9,5	3	8,6
Антиаритмические препараты	2	1,9	0	-
Антиагреганты	68	64,8	22	62,9
Диуретики	7	6,7	2	5,7
Антикоагулянты	18	17,1	6	17,1
Гипогликемические препараты	5	4,8	2	5,7
Статины	95	90,5	32	91,4

Как представлено в таблице 2.4, наиболее часто пациентам основной группы и группы сравнения назначались статины (90,5% и 91,4% соответственно), антиагреганты (64,8% и 62,9% соответственно), ингибиторы АПФ (60,0% и 62,9% соответственно), бета-блокаторы (58,1% и 57,1% соответственно). Различий по частоте применяемых лекарственных препаратов не было ($p > 0,05$).

2.2 Методы исследования.

2.2.1 Эхокардиографическое исследование. Определение параметров левого предсердия

Ультразвуковое исследование сердца проводилось всем обследуемым. Техническим сопровождением этого метода исследования явилась ультразвуковая система «Philips», IE-33, оснащенная широкополосным фазированным датчиком S5-1, технологией Pure Wave Crystal (монокристалл), с расширенной частотной полосой от 1 до 5 МГц с использованием стандартных позиций (в М, В, и доплеровском режиме) одним специалистом ультразвуковой диагностики.

При ЭхоКГ определяли следующие параметры: диаметр левого предсердия в конечно-систолическую фазу (далее – систолический размер) (ЛП, мм); конечный диастолический (КДО, мл) и конечный систолический объемы левого желудочка (КСО, мл); ударный объем левого желудочка (УО, мл); фракцию выброса левого желудочка (ФВ%), подсчитанную методом двухмерной ЭхоКГ по методу Simpson; конечный диастолический и систолический диаметры левого желудочка (КДД, КСД, мм); диастолический размер правого желудочка (ПЖ, мм); толщина задней стенки ЛЖ (ЗС ЛЖ, мм) и межжелудочковой перегородки (МЖП, мм) в диастолу, индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), локальная сократимость миокарда (ФВ). Допплерографическое исследование использовалось для оценки диастолической функции левого желудочка и выраженности регургитаций [25]. Изучались также показатели, характеризующие структуру и функцию ЛП (таблица 2.3). Расчет производился по формулам оценки параметров ЛП [45,46,174].

Таблица 2.3 – Протокол эхокардиографического исследования левого предсердия

Параметры	Обозначение	Пояснения
Ударный объём ЛП, мл	LA SV 4	в 4-камерной позиции
	LA SV 2	в 2-камерной позиции
	LA SV BP	Для бипланового метода
	LASV(A-L)	Для метода площадь-длина
Объём ЛП, ид	LA V BPs	Для бипланового метода в систолу ЛЖ
	LA V BPd	Для бипланового метода в диастолу ЛЖ
	LAVd (A-L)	Для метода площадь-длина в диастолу ЛЖ
	LAVs (A-L)	Для метода площадь-длина в систолу ЛЖ
Индекс объема ЛП, мл/	LAVsI2	В 2-камерной позиции в систолу ЛЖ
	LAVsI (A-L)	Для метода площадь-длина в систолу ЛЖ
	LAVsI4	в 4-камерной позиции в систолу ЛЖ
	LAVdI4	в 4-камерной позиции в диастолу ЛЖ
	LAVdIBP	Для бипланового метода в диастолу ЛЖ
	LAVsIBP	Для бипланового метода в систолу ЛЖ
Фракция выброса ЛП, см	LAEF4	в 4-камерной позиции
	LAEF2	в 2-камерной позиции
	LAEFBP	Для бипланового метода
	LAEF(A-L)	Для метода площадь-длина

Продолжение Таблицы 2.3		
Переднезадний размер ЛП, см	LADimen2D	Измеренный в 2D режиме
Длина ЛП, см	LAA4d1	4-камерная позиция в диастолу ЛЖ
	LAA4s1	4-камерная позиция в систолу ЛЖ
	LAA2d1	2-камерная позиция в диастолу ЛЖ
	LAA2s1	2-камерная позиция в систолу ЛЖ
Площадь ЛП	LAA4d2	4-камерная позиция в диастолу ЛЖ
	LAA4s2	4-камерная позиция в систолу ЛЖ
	LAA2d2	2-камерная позиция в диастолу ЛЖ
	LAA2s2	2-камерная позиция в систолу ЛЖ
Объем ЛП, мл	LAA4d3	4-камерная позиция в диастолу ЛЖ
	LAA4s3	4-камерная позиция в систолу ЛЖ
	LAA2d3	2-камерная позиция в диастолу ЛЖ
	LAA2s3	2-камерная позиция в систолу ЛЖ
Размер ЛП в 4-камерной позиции, см	M/L 4max	Медиально-латеральный размер в систолу ЛЖ
	A/I 4max	Верхне-нижний размер в систолу ЛЖ
	M/L 4min	Медиально-латеральный размер в диастолу ЛЖ
	A/I 4min	Верхне-нижний размер в диастолу ЛЖ

2.2.2 Электрокардиографическое исследование. Методы исследования variability ритма сердца

Для реализации поставленной задачи в рамках данной работы всем пациентам (n=140), принявших участие в исследовании, проводили регистрацию поздних потенциалов предсердий (ППП) с помощью волн электрокар-

диографа высокого разрешения Megacart (Siemens, Германия), программной версии 4,8.

Изучали такие показатели как:

- конечнодиастолический размер (КДР),
- конечносистолический размер (КСР),
- конечнодиастолический объем ЛЖ (КДО),
- конечносистолический объем ЛЖ (КСО),
- ударный объем ЛЖ (УО),
- толщину задней стенки ЛЖ в диастолу (ТЗСЛЖ),
- толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП).

Также были рассчитаны скорость циркулярного сокращения волокон миокарда (V_{cf}) и фракция ЛЖ (ФВ), были определены: продолжительность нарастания пика А ТМК, период предвыброса ЛП (начало волны Р ЭКГ - начало волны А ТМК), продолжительность волны А ТМК (период систолы ЛП). Расчёты среднесистолического давления в легочной артерии проводилось по формулам G. Maham, A. Dabostani, J. Gardin.

Одним из факторов риска, описанных в многочисленных результатах исследований, является вариабельность сердечного ритма. Установлена взаимосвязь между ВСР и смертностью от ССЗ, в том числе, и среди пациентов с ФП, так как возникновение пароксизмов подчиняется вагусной регуляции. Анализ вариабельности ритма сердца (ВРС) проводился после записи электрокардиограммы в течение пяти минут и на основании расчётов геометрических, временных, спектральных и нелинейных параметров (таблица 2.6). Важным условием при оценке ВРС являлась отмена антиаритмических препаратов за два дня до исследования. Исследование выполнялось натощак, в отсутствие посторонних шумов, при постоянной температуре 20-22°C, перед исследованием отменялись физиопроцедуры. В течение 5-10 минут пациенты адаптировались в горизонтальном положении к окружающим условиям, затем регистрировалась ЭКГ.

Таблица 2.6 – Характеристика параметров variability сердечного ритма

Параметр	Описание
Min, mc	Минимальное значение RR интервала
Max, mc	Максимальное значение RR интервала
Med, mc	Медиальное значение RR интервала
Mo, mc	мода
AMo, mc	Амплитуда моды
TI	Триангулярный индекс
SI	Индекс напряжения
SDNN, mc	Стандартное отклонение NN интервалов
pNN50, mc	Полученное за весь период записи число пар интервалов NN, различающихся более чем на 50 мс
rMSSD, mc	Квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар интервалов NN
VLF, %	Удельный вклад очень низкочастотного компонента спектра
LF, %	Удельный вклад низкочастотного компонента спектра
HF, %	Удельный вклад высокочастотного компонента спектра
LF/HF	Коэффициент симпато-вагусного взаимодействия
K(LF/HF)	Нелинейный коэффициент симпато-вагусного взаимодействия
ApEn	Аппроксимированная энтропия
VLF, mc ²	Очень низкочастотный компонент спектра
LF, mc ²	Низкочастотный компонент спектра
HF, mc ²	Высокочастотный компонент спектра
TP, mc ²	Общая мощность спектра

Нелинейный анализ ВРС, включенный в программу анализатор ВРС, состоит из геометрической и информационной частей исследования [41]. Геометрический подход реализуется с помощью построения хаосграмм сердечного ритма, которые отображают состояние системы в фазовом пространстве. По этим данным можно определить отношение нелинейных быстрых и медленных волн. Информационный анализ определяет показатель степени неравномерности или случайности в серии данных, что выражает приближительная энтропия (ApEn). Она является «мерой сложности и предсказуемости нестационарных процессов». ApEn присваивает к ряду последовательности или времени неотрицательные числа с большими значениями,

соответствующими большей случайности процесса или последовательной неравномерности, и меньшими значениями, установленными для более идентифицируемых, предсказуемых признаков этих процессов или шаблонов [21].

2.2.3 Исследование однонуклеотидного полиморфизма – С344/Т гена альдостеронсинтазы (rs1799998)

Выявление полиморфизма гена альдостеронсинтазы (–С344/Т СYP11B2) проводилось в сыворотке крови, полученной от пациентов всех групп. С использованием набора реагентов «Нуклеосорб» (комплектацияВ) выделяли геномную ДНК из лейкоцитов крови для дальнейшей полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени в формате TaqMan.

Сущность метода заключалась в разрушении клеточных мембран и других биополимерных комплексов в исследуемых образцах лизирующим буфером, который содержит детергент и хаотропные соли. К образующемуся раствору белков, нуклеиновых кислот, фосфолипидов и других биополимеров добавляли сорбент на основе оксида кремния. Перешедшие в раствор нуклеиновые кислоты при наличии хаотропных солей связываются с частицами сорбента, затем отмываются специальными буферными растворами от остальных компонентов образца. При добавлении элюирующего буфера к сорбенту ДНК переходит в раствор, который отделяется от частиц сорбента центрифугированием.

В результате последующей процедуры получается высокоочищенный препарат ДНК, свободный от ингибиторов реакции амплификации, что обеспечивает высокую аналитическую чувствительность ПЦР-исследования.

Для проведения аллельной дискриминации указанного маркера применяли систему реагентов производства «Праймтех» (РБ), содержащую хлорид магния 50 мМ, смесь дезоксинуклеотидтрифосфатов 10х (2 мМ), буферный раствор А, термостабильную Taq ДНК-полимеразу, специфиче-

ские олигонуклеотидные праймеры и флуоресцентно меченные зонды для аллельной дискриминации, концентрация каждого из которых в исходных растворах была равна 100 пмоль/мкл. Последовательности нуклеотидов праймеров следующие: 11B2_F TTTGATCAATTTTGCAATGA, 11B2_RAATGGATGGGGACTTTAT.

Для выявления аллели Т в указанном полиморфном маркере гена CYP11B2 использовали модифицированный олигонуклеотид, меченный флуорофором FAM: FAMCAAGGC(+LNA_T)CCCTCT-BHQ1, а для обнаружения аллели С – ROX: ROX-CAAGGCCCTCT-BHQ2. Амплификацию ДНК в режиме реального времени проводили на амплификаторе RotorGene-Q («Qiagen», Германия). В качестве пороговой линии использовали значение флуоресценции, соответствующее 10% от максимального значения для данной постановки. Положительным считали образец, кривая которого пересекла пороговый уровень в диапазоне 15-35 цикла.

2.2.4 Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных проводилась с использованием стандартного набора непараметрических критериев и статистических программ (Statistica 10.0). Для представления цифровых значений исследуемых параметров использовали медиану и интерквартильный диапазон, а для описания категориальных данных – распределение абсолютных и относительных частот.

Критерий Шапиро–Уилка был использован для оценки соответствия количественных параметров закону нормального распределения: при согласованности данных производился подсчет среднего значения и стандартного отклонения, а при отсутствии его – медианы и 25% и 75% квартилей.

Неоднородность независимых друг от друга переменных проверялась с помощью коэффициента Манна-имеющихся вышеуказанной тяжелой Уитни, а для оценки однородности исследуемых параметров был использован ранговый дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса.

Оценка зависимости и влияния переменных осуществлялась на основании коэффициента ранговой корреляции Спирмена, который использовался для количественных данных, а для категориальных данных применялся критерий хи-квадрат Пирсона и тест Фишера.

Для прогностической оценки исследуемых критериев использовали «Обобщенные деревья классификации и регрессии». Статистически значимым считали результат при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РОЛЬ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И МОДИФИЦИРУЕМЫХ ФАКТОРОВ РИСКА В РАЗВИТИИ ПОСТОЯННОЙ ФОРМЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

3.1 Изучение прогностической значимости влияния модифицируемых факторов риска ССЗ на прогрессирование ИБС с использованием методов математического моделирования

Распространенность смертности от ССЗ во всем мире и прогностическое увеличение ее в полтора раза к 2030 году обуславливает необходимость изменений в структуре оказания лечебно-диагностической помощи населению в этом направлении. Достижения современной медицины позволяют проводить генетическое фенотипирование с целью выявления предрасположенности к ССЗ и проведения своевременных превентивных мер на основании ликвидации или снижения степени влияния прогностического фактора.

Полученные ранее результаты международных профилактических программ (CINDI – Countrywide Integrated Noncommunicable Disease Intervention; TACIS – Technical Assistance for the Commonwealth of Independent States), в основе которых лежит пропаганда здорового образа жизни и контролируемое лавирование факторами риска, свидетельствуют о роли превентивной медицины в снижении распространенности сердечно-сосудистой патологии [167].

Существующие прогностические модели направлены на предопределение либо персонифицированного, либо популяционного риска, при работе с которым возможно откорректировать клинико-демографические, социально-экономические и эпидемиологические параметры путем трансформации системы организации медицинской помощи населению.

Одной из задач настоящей работы явилось изучение прогностической значимости влияния модифицируемых факторов риска (ФР) сердечно - сосу-

дистых заболеваний на прогрессирование ИБС с использованием методов математического моделирования.

Для анализа были отобраны наиболее значимые модифицируемые ФР, ассоциированные с прогрессированием ИБС у пациентов основной и контрольной групп (таблица 3.1). Многофакторный регрессионный анализ, основанный на статистике Вальда (W), позволил выявить, статистически значимыми прогностическими факторами риска прогрессирования ИБС в обеих группах являлось нарушение культуры питания (W=37,72 при p=0,001 у пациентов ОГ и W=34,12 при p=0,001 в ГС), курение табачных изделий (W=30,05 при p=0,001 у больных с ИБС и ФП, W=29,78 при p=0,001 в группе сравнения) и ожирение (W=7,25 при p=0,042 у пациентов ОГ и W=6,153 при p=0,038 в ГС). Значение хи-квадрат принималось достоверным при уровне 124,8 и p=0,001.

Таблица 3.1 – Влияние факторов риска ССЗ на прогрессирование ИБС

№ п/п	Корректируемый фактор риска	Основная группа ИБС и ФП (n=105)		Группа сравнения ИБС (n=35)	
		Статистика Вальда, W	Диагностическая значимость, p	Статистика Вальда, W	Диагностическая значимость, p
1	Курение табачных изделий	30,047	0,001	29,78	0,001
2	Злоупотребление алкогольсодержащими напитками	2,856	0,091	2,671	0,076
3	Дисфункция пищевого поведения	37,72	0,001	34,12	0,001
4	Гиподинамия	0,504	0,478	0,453	0,53
5	Гиперхолестеринемия	1,770	0,183	1,571	0,201
6	Ожирение	7,247	0,042	6,153	0,038

На рисунке 3.1 представлена частота анализируемых факторов риска прогрессирования ИБС в группах сравнения.

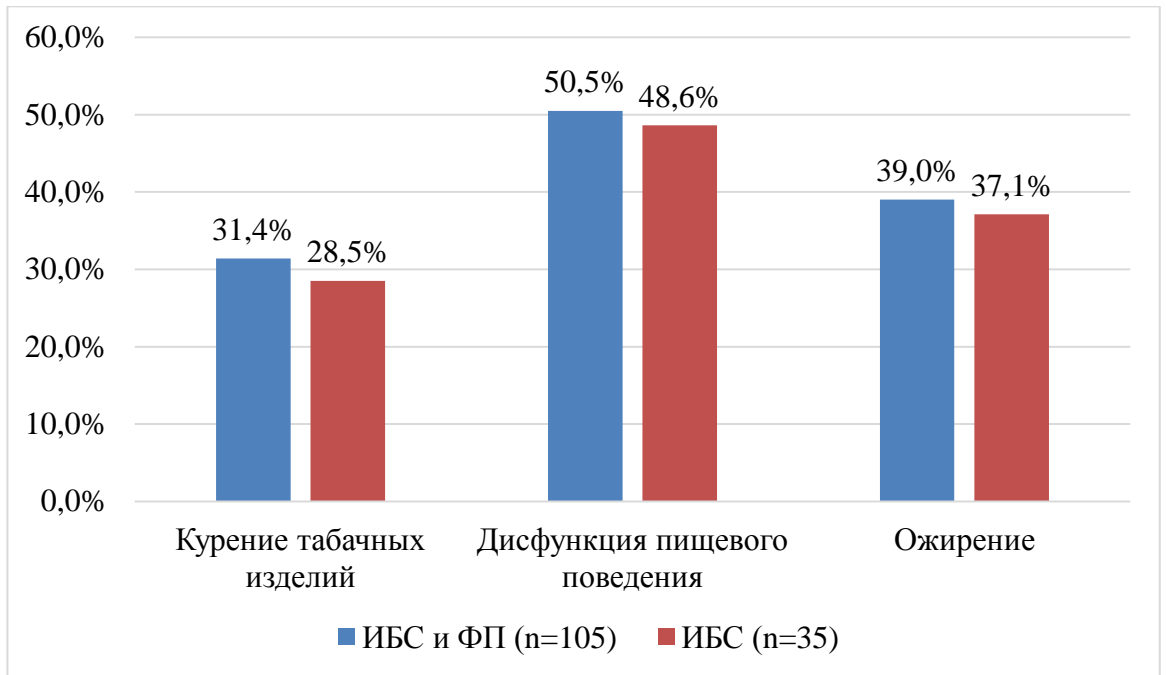


Рисунок 3.1 – Частота коррегируемых факторов риска прогрессирования ИБС у обследованных пациентов (n=140)

Как представлено на рисунке 3.1, среди пациентов основной группы табачные изделия курили 31,4% - 33 чел., группы сравнения 28,5% - 10 чел.

Дисфункцию пищевого поведения отмечали 53 пациента с ИБС и ФП (50,5%) и 17 больных (48,6%) только с ИБС (рисунок 3.1).

Ожирение было диагностировано у 39,0% (n=41) обследованных основной группы и у 37,1% (n=13) больных группы сравнения.

Статистически значимых различий по частоте факторов риска прогрессирования ИБС у пациентов групп сравнения выявлено не было.

Ранжирование коррегируемых ФР позволило провести сравнительную оценку их роли в прогрессировании ИБС у пациентов обеих групп нашего исследования. Соответствие анализируемых параметров закону нормального распределения оценивали по значениям тестов Уилкоксона – Гехана (W-G).

Влияние этих факторов риска (курение, ожирение и нарушение питания) на риск прогрессирования ИБС у пациентов разных полов изучалось на основании критерия хи-квадрат, который значимо был выше у мужчин: курильщиков ($\chi^2=8,124$; $p=0,004$), с нерациональным питанием ($\chi^2=4,344$;

$p=0,037$), с ожирением ($\chi^2=14,132$; $p<0,0001$), когда у женщин представленные показатели составляли $\chi^2=1,34$; $p=0,078$ при курении; $\chi^2=2,08$; $p=0,067$ – в случае нерационального питания и $\chi^2=2,56$; $p=0,057$ при ожирении.

При анализе сочетанности факторов риска у пациентов, подвергшихся прогрессированию ИБС, как в основной группе, так и у пациентов группы сравнения, было выявлено, что у большинства обследуемых наблюдается сочетание следующих корригируемых факторов: дисфункция пищевого поведения + гиперхолестеринемия + курение (88,3%); дисфункция пищевого поведения + гиперхолестеринемия (74,6%); дисфункция пищевого поведения + ожирение (56,6%).

Также был проведен сравнительный анализ ряда конечных точек (исходов) у пациентов с ИБС и фибрилляцией предсердий и у пациентов с ишемической болезнью сердца без нарушений ритма сердца в катамнестическом периоде 36 месяцев, результаты которого представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Результаты конечных точек (исходов)

Конечные точки	Обследованные пациенты				p
	Основная группа (n=105)		Группа сравнения (n=35)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Смерть от любых исходов	18	17,1	2	5,7	<0,05
Инфаркт миокарда	29	27,6	8	22,9	>0,05
Нестабильная стенокардия, необходимость коронарного стентирования	16	15,2	1	2,9	<0,05
Коронарное шунтирование	10	9,5	3	8,6	>0,05
Ишемический инсульт	12	11,4	1	2,9	<0,05
Транзиторная ишемическая атака	21	20,0	6	17,1	>0,05

Значимость ($p<0,05$) рассчитана при помощи критерия Стьюдента.

Как представлено в таблице 3.2, статистически значимыми ($p<0,05$) конечными точками у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне ишемической болезни сердца являются смерть от любых исходов, нестабильная стенокардия, потребовавшая коронарного стентирования и ишемический инсульт, в сравнении с показателями группы сравнения.

Доказана роль курения в развитии латентных и бессимптомных окклюзионных процессов в магистральных сосудах лиц пожилого возраста. Окклюзия коронарных артерий, сосудов головного мозга и периферических артерий усиливает агрегацию тромбоцитов у данного контингента больных, что повышает риск развития инфаркта миокарда и ИБС [101,137]. У курящих площадь интимы коронарных артерий, занятой атеросклерозом, больше, чем у некурящих, у них чаще наблюдаются тяжелые стенозирующие поражения. По мнению некоторых авторов, курением вызывается гипоксия эндотелия артерий, способствуя инфильтрации интимы липидами. Также курение повышает как уровень липидов крови, так и артериальное давление, особенно у лиц пожилого возраста [59, 68, 79, 110].

Учитывая вышеуказанное, представляло научный интерес сравнительный анализ неблагоприятных исходов у пациентов основной группы в зависимости от наличия вышеописанных коррегируемых факторов риска прогрессирования ишемической болезни сердца. Для решения этой задачи был проведен регрессионный линейный анализ. У пациентов с ИБС и ФП доказана ассоциация между курением табачных изделий и нестабильной стенокардией, потребовавшей коронарного стентирования (ОШ=3,18, ДИ 1,54-5,99, $p=0,026$); выявлена зависимость между курением табачных изделий и ишемическим инсультом (ОШ=5,20, ДИ 3,07-7,11, $p=0,018$).

В своем исследовании Зиняков Д.А. [18] выявил, что у лиц пожилого возраста на каждый 1 ммоль/л (39 мг/дл) снижения уровня ЛПНП, отмечалось 26,6% снижение относительного риска связанных с ИБС событий (фатальный или нефатальный инфаркт миокарда ИМ), и 28% снижение относительного риска смертности от ИБС. Результаты этого мета-анализа поддерживают представление о том, что снижение уровня общего холестерина и ЛПНП приводят к снижению относительного риска связанных с ИБС заболеваемостью и смертностью у пациентов с ИБС пожилого возраста. Важно отметить, что коронарный риск постоянно снижался по мере снижения уровня липидов, без видимого плато в снижении риска. Установленная нами связь

между дисфункцией пищевого поведения и нестабильной стенокардией, потребовавшей коронарного стентирования (ОШ=2,43, ДИ 3,67-10,2, $p=0,003$) и документированная ассоциация между ожирением и смертью от любых исходов (ОШ=6,08, ДИ 1,58-9,77, $p=0,012$) также свидетельствует о правомочности обсуждаемой теории.

Итак, было установлено, что достоверными прогностическими факторами прогрессирования ИБС являлось нарушение культуры питания ($W=37,72$ при $p<0,0001$) и курение табачных изделий ($W=30,05$ при $p<0,0001$). При гендерной оценке риска прогрессирования ИБС выявлено его более высокое значение у мужчин: курильщиков ($\chi^2=8,124$; $p=0,004$), с нерациональным питанием ($\chi^2=4,344$; $p=0,037$) и ожирением ($\chi^2=14,132$; $p<0,0001$). У большинства обследуемых с ИБС документировано сочетание следующих корригируемых факторов прогрессирования заболевания: дисфункция пищевого поведения + гиперхолестеринемия + курение (88,3%); дисфункция пищевого поведения + гиперхолестеринемия (74,6%); дисфункция пищевого поведения + ожирение (56,6%). Статистически значимыми ($>0,05$) конечными точками у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне ишемической болезни сердца являются смерть от любых исходов, нестабильная стенокардия, потребовавшая коронарного стентирования и ишемический инсульт, в сравнении с показателями группы сравнения.

3.2 Характеристика электрокардиографических показателей больных пожилого и старческого возраста с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий

По данным холтеровского мониторирования ЭКГ у обследуемых пациентов пожилого и старческого возрастов обнаруживаются статистически значимые различия в суточной длительности ишемизации миокарда. Так, средняя суточная продолжительность ишемии миокарда в группе пациентов с ИБС и ФП составила $66,38 \pm 3,60$ мин/сутки и была в 2,45 раза значимо ($p<0,05$) больше показателя обследованных без НРС ($27,06 \pm 0,31$ мин/сутки).

Таблица 3.3 – Значение показателей ВРС у обследованных пациентов
(n=140)

№	Показатель	Величина показателя (M±m)		
		Основная группа (n=105)	Группа сравнения (n=35)	p
1	RR, мс	783±43	930±18	>0,05
2	SDNN-I, мс	29,7±1,3	42,1±1,8	<0,05
3	SDANN, мс	77,4±7,1	102,5±6,2	<0,05
4	RMSSD, мс	19,9±7,2	25,1±1,4	<0,05
5	PNN50, %	3,30±0,01	4,80±0,08	<0,05
6	LF, мс ²	923±36	1190±110	>0,05
7	LF, мс ²	410±51	512±66	>0,05
8	HF, мс ²	197±31	271±21	>0,05
9	LF/HF	2,10±0,0	1,94±0,12	>0,05

Одной из задач нашего исследования являлось изучение суточной вариабельности ритма сердца, которое позволило выявить гипотоническое влияние парасимпатической нервной системы в случаях ФП на фоне ИБС у лиц пожилого возраста, так как наблюдалось статистически значимое ($p < 0,05$) снижение pNN50 (3,30%) и RMSSD (19,99 мс), по сравнению с показателями группы контроля (4,80% и 25,1 мс, соответственно), что отображено в таблице 3.3.

Истощение симпатической и парасимпатической нервной системы на ВРС у пациентов основной группы подтверждается и изменениями других показателей: в течение суток и в ночное время снижаются индексы SDNN-i (29,7 мс) и SDANN (77,4 мс), что было значимо ($p < 0,05$) ниже показателей группы сравнения (24,1 мс и 102,5 мс, соответственно). Следовательно, понижается и общая вариабельность ритма сердца. Кроме того, в ночное время

наблюдалось повышение LF ($p < 0,05$), с тенденцией к эскалации показателя и в дневное время.

Нарушения регуляции симпатических и парасимпатических влияний вегетативной нервной системы у пожилых пациентов, страдающих ИБС, является патогномичным фактором риска пароксизмальной формы ФП.

Для реализации поставленной задачи в рамках данной работы всем пациентам, принявшим участие в исследовании, проводили регистрацию поздних потенциалов предсердий (ППП). Было установлено наличие поздних потенциалов предсердий у 45,7% ($n=48$) обследованных с ИБС и ФП и у 10 пациентов (28,6%) группы сравнения.

Итак, установлено, что средняя суточная продолжительность ишемии миокарда в группе пациентов пожилого и старческого возраста с ИБС и ФП составила $66,38 \pm 3,60$ мин/сутки и была в 2,45 раза значимо ($p < 0,05$) больше показателя обследованных без НРС ($27,06 \pm 0,31$ мин/сутки). У пациентов основной группы документировано статистически значимое ($p < 0,05$) снижение рNN50 (3,30%) и RMSSD (19,99 мс), по сравнению с показателями группы контроля (4,80% и 25,1 мс, соответственно). Выявлено истощение симпатической и парасимпатической нервной системы на ВРС у обследованных пожилого возраста основной группы: в течение суток и в ночное время констатировано снижение индексов SDNN-i (29,7 мс) и SDANN (77,4 мс), что было значимо ($p < 0,05$) ниже показателей группы сравнения (24,1 мс и 102,5 мс, соответственно). Было установлено наличие поздних потенциалов предсердий у 45,7% ($n=48$) обследованных с ИБС и ФП и у 10 пациентов (28,6%) группы сравнения.

3.3 Морфофункциональные особенности левых отделов сердца у больных пожилого и старческого возраста с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий

Фибрилляция предсердий является наиболее распространённым видом нарушения ритма сердца, численность которого значительно возрастает с

возрастом. Как показывают эпидемиологические исследования, у лиц старше 80 лет она достигает 15-20% по сравнению с <0,1% у лиц моложе 40 лет. Согласно данным Фремингемского исследования распространенность и частота ФП удваиваются каждое десятилетие после 50 лет.

Известно, что нарушение сердечного ритма во многом предопределено ишемическими изменениями миокарда, в особенности, у пациентов пожилого и старческого возраста. В клинко-эпидемиологических исследованиях показано, что около 85% пациентов этой возрастной группы при наличии ИБС имеют выраженные изменения сердечного ритма, такие как фибрилляция и трепетание желудочков.

Выявлено, что в пожилом возрасте у практически здоровых лиц в миокарде ЛЖ и ЛП развивается ряд морфофункциональных изменений, представленных на рисунке 3.2.

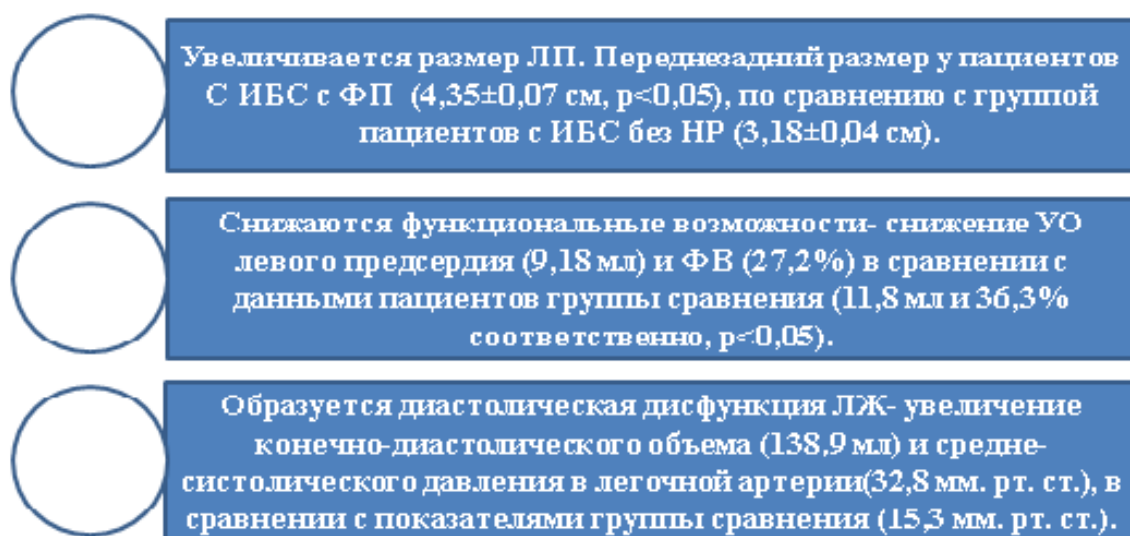


Рисунок 3.2 – Морфофункциональные изменения в миокарде ЛЖ и ЛП у практически здоровых лиц в пожилом возрасте

Помимо этого, нами была выявлена сравнительная симпатикотония на фоне понижения общей ВРС. Отмечены достоверные различия в размерах левого предсердия у больных ИБС, осложненной постоянной формой ФП.

У больных с ФП размеры ЛП: передне-задний ($4,35 \pm 0,07$ см), верхне-нижний ($6,21 \pm 0,04$ см) и медиально-латеральный ($4,15 \pm 0,11$), были значимо ($p < 0,05$) больше, в сравнении с параметрами пациентов с ИБС без нарушений ритма ($3,18 \pm 0,04$ см, $5,17 \pm 0,05$ см и $3,63 \pm 0,05$ соответственно) (таблица 3.3).

У больных с фибрилляцией предсердий было документировано значимое увеличение максимального объема левого предсердия ($69,7$ мл, $p < 0,001$) по сравнению с пациентами группы сравнения ($38,1$ мл) (таблица 3.4). Также для больных с ИБС и ФП характерным было увеличение размеров ЛП в сочетании со снижением сократительной способности. Установлено значимое ($p < 0,05$) снижение УО левого предсердия ($9,18$ мл) и ФВ ($27,2\%$) в сравнении с данными пациентов группы сравнения ($11,8$ мл и $36,3\%$ соответственно) (таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Эхокардиографические показатели левого предсердия обследованных пациентов (n=140)

№	Показатель	Величина показателя (M±m)		
		Основная группа (n=105)	Группа сравнения (n=35)	p
1	ЛП (передне-задний размер), см	$4,35 \pm 0,07$	$3,18 \pm 0,04$	$< 0,05$
2	ЛП (верхне-нижний размер), см	$6,21 \pm 0,04$	$5,17 \pm 0,05$	$< 0,05$
3	ЛП (медиально-латеральный размер переднезадний размер), см	$4,15 \pm 0,11$	$3,63 \pm 0,05$	$< 0,05$
4	Индекс сферичности ЛП	$1,46 \pm 0,04$	$1,5 \pm 0,02$	$> 0,05$
5	V max, мл	$69,7 \pm 4,3$	$38,1 \pm 1,3$	$< 0,05$
6	Vos, мл	$32,8 \pm 1,1$	$33,5 \pm 1,2$	$> 0,05$
7	Vmin, мл	$23,5 \pm 0,9$	$21,3 \pm 0,7$	$> 0,05$
8	УО ЛП, мл	$9,18 \pm 1,00$	$11,8 \pm 0,4$	$< 0,05$
9	ФП ЛП, %	$27,2 \pm 0,1$	$36,3 \pm 0,1$	$< 0,05$

Результаты исследования свидетельствуют об увеличении размеров левого предсердия у пациентов пожилого и старческого возрастов с фибрилляцией предсердий вследствие его объемной перегрузки, что в свою очередь приводит к снижению его функционала. Похожие результаты получены и в результате других исследований. Увеличивающиеся размеры ЛП указывают на перерастяжение, а также демонстрируют видоизменения в структуре и конфигурации миокардиальных волокон. Далее в миокарде предсердий развиваются излишние склеротические процессы, что приводит к нарушению ритма.

У пациентов основной группы были установлены морфофункциональные изменения миокарда левого желудочка значимо ($p < 0,05$) отличные от показателей группы контроля, что, вероятно, обусловлено перегрузкой ЛП.

У обследованных пациентов пожилого возраста с ИБС и постоянной формой фибрилляции предсердий документировано значимое ($p < 0,05$) увеличение конечно-диастолического объема (138,9 мл) и средне-систолического давления в легочной артерии (32,8 мм. рт. ст.), в сравнении с показателями группы сравнения (112,5 мл и 15,3 мм. рт. ст., соответственно), что представлено в таблице 3.4.

Отношение Е/А у пациентов основной группы составляло $1,01 \pm 0,02$ и в совокупности с увеличением размеров ЛП свидетельствовало о повышении давления в полости ЛП и псевдонормальном типе трансмитрального кровотока (ТМК).

Таким образом, были установлены следующие морфофункциональные особенности левых отделов сердца у больных пожилого и старческого возраста с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердия: значимое увеличение ($p < 0,05$) передне-заднего ($4,35 \pm 0,07$ см), верхне-нижнего ($6,21 \pm 0,04$ см) и медиально-латерального ($4,15 \pm 0,11$), размеров ЛП, в сравнении с параметрами пациентов с ИБС без нарушений ритма ($3,18 \pm 0,04$ см, $5,17 \pm 0,05$ см и $3,63 \pm 0,05$ соответственно). У больных с фибрилляцией предсердий было документировано значимое увеличение максимального объема

левого предсердия (69,7 мл, $p < 0,001$) по сравнению с пациентами группы сравнения (38,1 мл).

Таблица 3.4 – Показатели диастолической функции ЛЖ и центральной гемодинамики по данным эхокардиографии обследованных пациентов (n=140)

№	Показатель	Величина показателя (M±m)		
		Основная группа (n=105)	Группа сравнения (n=35)	p
1	КСР, см	3,60±0,14	3,40±0,10	>0,05
2	КДР, см	5,31±0,12	4,91±0,10	>0,05
3	КСО, мл	57,5±2,6	48,10±1,25	>0,05
4	КДО, мл	138,9±2,5	112,5±2,1	<0,05
5	УО, мл	80,3±1,2	66,1±1,3	>0,05
6	ФВ, %	59,1±1,1	58,2±0,7	>0,05
7	DS, %	31,7±1,5	35,3±1,2	>0,05
8	Vcf, с ⁻¹	0,84±0,049	0,84±0,02	>0,05
9	ТМЖП, см	1,11±0,03	1,03±0,01	>0,05
10	ТЗСЛЭ, см	1,07±0,03	1,01±0,01	>0,05
11	ММЛЖ, г	165,8±3,7	146,2±4,6	>0,05
12	Средне-систолическое давление в ЛА, мм рт. ст.	32,8±0,15	15,30±0,11	<0,05
13	IVRT, мс	114,1±1,92	114,1±1,92	>0,05
14	Е/А	0,83±0,03	0,83±0,03	>0,05

Установлено значимое ($p < 0,05$) снижение УО левого предсердия (9,18 мл) и ФВ (27,2%) в сравнении с данными пациентов группы сравнения (11,8 мл и 36,3% соответственно). У обследованных пациентов с ИБС и постоянной формой фибрилляции предсердий документировано значимое ($p < 0,05$) уве-

личение конечно-диастолического объема (138,9 мл) и средне-систолического давления в легочной артерии (32,8 мм. рт. ст.), в сравнении с показателями группы сравнения (112,5 мл и 15,3 мм. рт. ст., соответственно). Отношение E/A у пациентов основной группы составляло $1,01 \pm 0,02$ и в совокупности с увеличением размеров ЛП свидетельствовало о повышении давления в полости ЛП и наличии псевдонормального типа трансмитрального кровотока (ТМК).

3.4 Оценка возможностей прогнозирования формирования постоянной формы фибрилляции предсердий у лиц пожилого и старческого возраста

Результаты дискриминантного анализа, проведенного для оценки возможностей прогноза формирования постоянной формы ФП, свидетельствуют, что развитие постоянной формы ФП определяют морфометрические показатели стенки и камеры ЛП, а также морфофункциональные критерии его сократительной активности

Было установлено, что изменение ППП выявляется у 71% пожилых пациентов с ИБС, у которых спустя три года после первичного обследования была верифицирована постоянная форма ФП.

Прогностическая оценка на основании дискриминантного анализа осуществлялась с использованием дискриминантного коэффициента, для расчета которого применялись следующие математические вычисления:

1. От значения дискриминантной переменной для фракции выброса левого предсердия (ФВ ЛП), которая составляла 35,8 умноженного на сам показатель ФВЛП, вычитали значения дискриминантной переменной (0,334) для максимального объема левого предсердия (V_{ma}), умноженного на показатель V_{ma} .
2. От полученного числа вычитали коэффициент дискриминантной функции (17,2).

В тех случаях, когда дискриминантный коэффициент был равен 13,2, было прогнозируемым развитие у 63% обследуемых постоянной формы ФП в

трехлетней перспективе. При прочих равных условиях, но значении обсуждаемого показателя более 15 баллов, такую перспективу ожидали уже у 85% больных.

Помимо этого, для прогнозирования частоты выявления постоянной формы ФП в течение трех лет в обследуемой когорте лиц пожилого и старческого возрастов может быть использован и другой коэффициент, обладающий своей диагностической значимостью, преимущественно, среди тех больных, у которых наблюдалась дилатация правых отделов сердца, особенно предсердий. Этот коэффициент (E/A) рассчитывался по соотношению гемодинамических скоростей: скорости наполнения левого желудочка в диастолу к скорости кровотока в период систолы предсердий.

При значениях E/A близким к 1,0 постоянная форма ФП развивается у 80% пациентов, а при значении 1,1 прогноз будет составлять 95 % случаев.

Итак, результаты дискриминантного анализа, что развитие постоянной формы ФП у лиц пожилого возраста определяют морфометрические показатели стенки и камеры ЛП, а также морфофункциональные критерии его сократительной активности. Доказано, что изменение ППП выявляется у 71% пожилых пациентов с ИБС, у которых спустя три года после первичного обследования была верифицирована постоянная форма ФП. Установлено, что при значениях E/A близким к 1,0 постоянная форма фибрилляции предсердий развивается у 80% пациентов, а при значении 1,1 прогноз будет составлять 95 % случаев.

Таким образом, установлено, что достоверными прогностическими факторами прогрессирования ИБС являлось нарушение культуры питания ($W=37,72$ при $p<0,0001$) и курение табачных изделий ($W=30,05$ при $p<0,0001$). При гендерной оценке риска развития ИБС выявлено его более высокое значение у мужчин: курильщиков ($\chi^2=8,124$; $p=0,004$), с нерациональным питанием ($\chi^2=4,344$; $p=0,037$) и ожирением ($\chi^2=14,132$; $p<0,0001$), когда у женщин представленные показатели составляли $\chi^2=1,34$; $p=0,078$ при

курении; $\chi^2=2,08$; $p=0,067$ – в случае нерационального питания и $\chi^2=2,56$; $p=0,057$ при ожирении.

У большинства обследуемых с ИБС и артериальной гипертензии документировано сочетание следующих корригируемых факторов: дисфункция пищевого поведения + гиперхолестеринемия + курение (88,3%); дисфункция пищевого поведения + гиперхолестеринемия (74,6%); дисфункция пищевого поведения + ожирение (56,6%).

Статистически значимыми ($p<0,05$) конечными точками у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне ишемической болезни сердца являются смерть от любых исходов, нестабильная стенокардия, потребовавшая коронарного стентирования и ишемический инсульт, в сравнении с показателями группы сравнения.

Результаты проведенных исследований, представленные в главе 3, свидетельствуют о следующих морфофункциональных особенностях левых отделов сердца у больных пожилого возраста с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердия: значимое ($p<0,05$) передне-заднего ($4,35\pm 0,07$ см), верхне-нижнего ($6,21\pm 0,04$ см) и медиально-латерального ($4,15\pm 0,11$), размеров ЛП, в сравнении с параметрами пациентов с ИБС без нарушений ритма ($3,18\pm 0,04$ см, $5,17\pm 0,05$ см и $3,63\pm 0,05$ соответственно). У пожилых больных с фибрилляцией предсердий было документировано значимое увеличение максимального объема левого предсердия (69,7 мл, $p<0,001$) по сравнению с пациентами группы сравнения (38,1 мл). Установлено значимое ($p<0,05$) снижение УО левого предсердия (9,18 мл) и ФВ (27,2%) в сравнении с данными пациентов группы сравнения (11,8 мл и 36,3% соответственно).

У обследованных пациентов с ИБС и постоянной формой фибрилляции предсердий документировано значимое ($p<0,05$) увеличение конечно-диастолического объема (138,9 мл) и средне-систолического давления в легочной артерии (32,8 мм. рт. ст.), в сравнении с показателями группы сравнения (112,5 мл и 15,3 мм. рт. ст., соответственно).

Отношение E/A у пациентов основной группы пожилого и старческого возрастов составляло $1,01 \pm 0,02$ и в совокупности с увеличением размеров ЛП свидетельствовало о повышении давления в полости ЛП и наличии псевдонормального типа трансмитрального кровотока (ТМК).

Установлено, что средняя суточная продолжительность ишемии миокарда в группе пациентов с ИБС и ФП составила $66,38 \pm 3,60$ мин/сутки и была в 2,45 раза значимо ($p < 0,05$) больше показателя обследованных без НРС ($27,06 \pm 0,31$ мин/сутки).

У пациентов основной группы документировано статистически значимое ($p < 0,05$) снижение pNN50 (3,30%) и RMSSD (19,99 мс), по сравнению с показателями группы контроля (4,80% и 25,1 мс, соответственно).

Выявлено влияние симпатической и парасимпатической нервной системы на ВРС у обследованных пожилых пациентов основной группы: в течение суток и в ночное время констатировано снижение индексов SDNN-i (29,7 мс) и SDANN (77,4 мс), что было значимо ($p < 0,05$) ниже показателей группы сравнения (24,1 мс и 102,5 мс, соответственно).

Было установлено наличие поздних потенциалов предсердий у 45,7% ($n=48$) обследованных с ИБС и ФП и у 10 пациентов (28,6%) группы сравнения.

Доказано, что изменение ППП выявляется у 71% пожилых пациентов с ИБС, у которых спустя три года после первичного обследования была верифицирована постоянная форма ФП. Выявлено, что при значениях E/A близким к 1,0 постоянная форма ФП развивается у 80% пациентов, а при значении 1,1 прогноз будет составлять 95 % случаев.

ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ CYP11B2 И ЕГО ГЕНОТИПОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Достижения современной науки позволили изучать не только общеизвестные факторы риска сосудистых заболеваний, но и предопределять их развитие на генетическом уровне. В многочисленных клинических исследованиях уже давно было указано на наследственный характер ИБС. Тем не менее, до сих пор не определен тот единственный патогенетический фактор, который безапелляционно определял бы прогноз сердечно - сосудистой патологии у лиц пожилого возраста. Учитывая, геронтологические особенности многих других коморбидных заболеваний, а так же тот факт, что некоторые прогностические факторы риска могут принимать участие в патогенетических каскадах при нескольких заболеваниях одновременно, заболевания сердечно - сосудистой системы по праву считаются мультифакториальными. Изучение таких заболеваний с точки зрения генетической предрасположенности возможно при помощи верификации, так называемых, генов-кандидатов и их аллельных вариантов, что особенно актуально при прогнозировании риска развития патологий кардиоваскулярной системы и выживаемости у лиц старшего и пожилого возрастов [42, 80, 133].

Доказано, что антагонисты минералокортикоидных рецепторов спиронолактона ослабляют негативные эффекты альдостерона при ФП на уровне ткани предсердия, где, по-видимому, минералокортикоидные рецепторы активируются, что подтверждает идею о том, что АМР могут снизить риск возникновения фибрилляции предсердий при сердечной недостаточности у пожилых людей с генотипом -344СС гена альдостерон-синтазы (CYP11B2) [178]. Тем не менее, роль антагонистов минералокортикоидных рецепторов у пациентов пожилого и старческого возраста с сердечной недостаточностью с ассоциированным генотипом CYP11B2 -344 и риском возникновения ФП еще не установлена.

Поэтому на следующем этапе нашего исследования было проведено определение генотипов CYP11B2 у пациентов пожилого возраста 35 чел. из основной группы (33,3%) и 12 чел. (34,2%) из группы сравнения. Отобранные пациенты основной группы и группы сравнения значимо не отличались по половому признаку, возрастной характеристике и особенностям клинического течения хронической ишемической болезни сердца.

4.1 Распределения частот и аллелей полиморфного – С344/Т гена альдостеронсинтазы (CYP11B2) у обследованных пациентов с ИБС и фибрилляцией предсердий (n=35) в зависимости от показателей возрастной, половой характеристик, а также особенностей клинического состояния сердечно-сосудистой системы

Результаты анализа распределения частот аллелей и генотипов по полиморфизму гена CYP11B2 у обследованных пациентов основной группы пожилого и старческого возрастов (n=35) представлены на рисунке 4.1. Отклонения от популяционного равновесия Харди-Вайнберга выявлено не было.

Как представлено на рисунке 4.1, распределение аллелей гена CYP11B2 у пациентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий (n=35) было следующим: у 54,3% обследованных (n=19) идентифицирована аллель Т, у 45,7% (n=16) – аллель С.

С наибольшей частотой (37,1%, n=13) у лиц пожилого возраста основной группы был документирован генотип Т/Т полиморфного – С344/Т гена альдостеронсинтазы. Генотипы С/С и Т/С имело равное количество пациентов – 11 человек (31,4% и 31,4% соответственно).

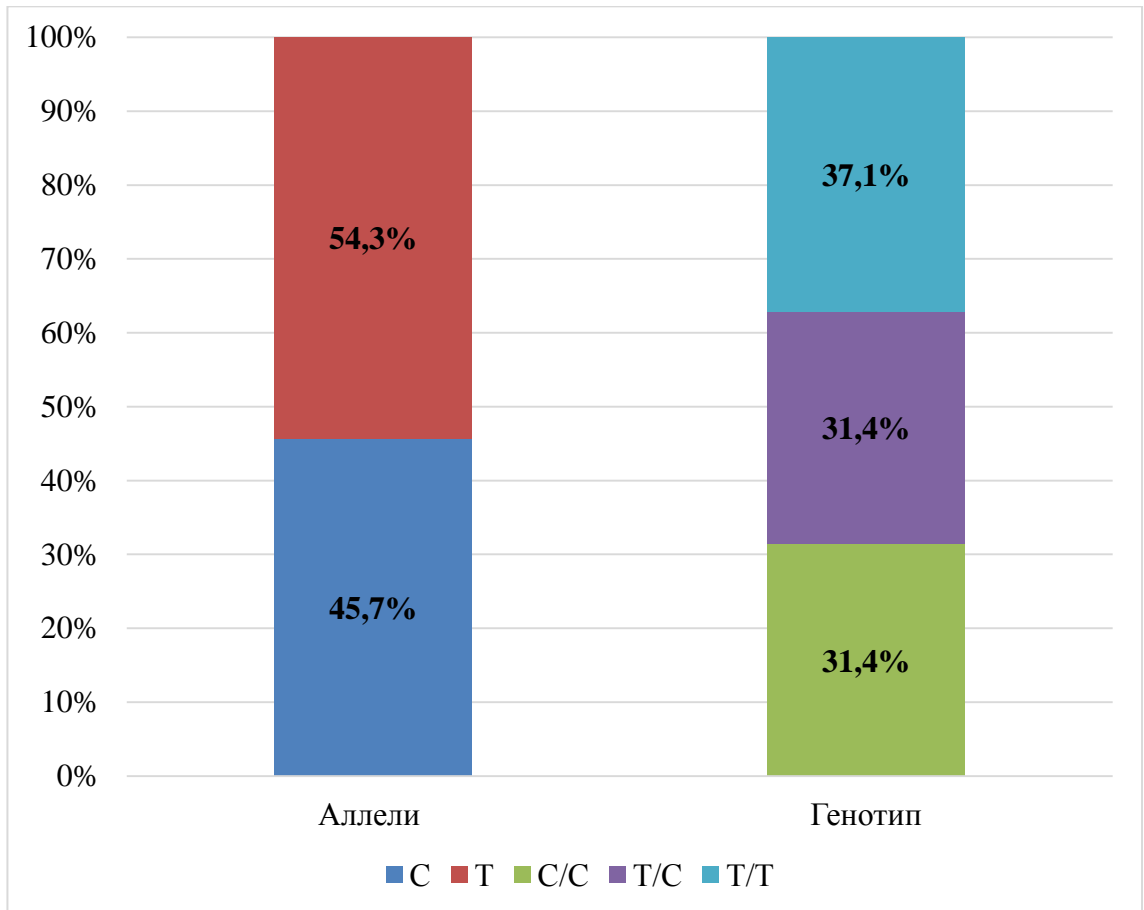


Рисунок 4.1 – Распределения частот аллелей и генотипов по полиморфизму гена CYP11B2 у пациентов основной группы (n=35)

Представляло научный интерес сравнительный анализ показателей возрастной, половой характеристик, а также особенностей клинического состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий в зависимости от генотипа полиморфного – С344/Т гена альдостеронсинтазы (n=35).

Групповое распределение пациентов, согласно возрастной характеристике в зависимости от генотипа полиморфного – С344/Т гена альдостеронсинтазы представлено на рисунке 4.2.

Как представлено на рисунке 4.2, распределение пациентов пожилого и старческого возрастов в каждой группе было примерно одинаковым. Достоверных различий возрастной характеристики у обследованных пациентов (n=35), в зависимости от генотипа полиморфного – С344/Т гена альдостеронсинтазы установлено не было ($p > 0,05$).

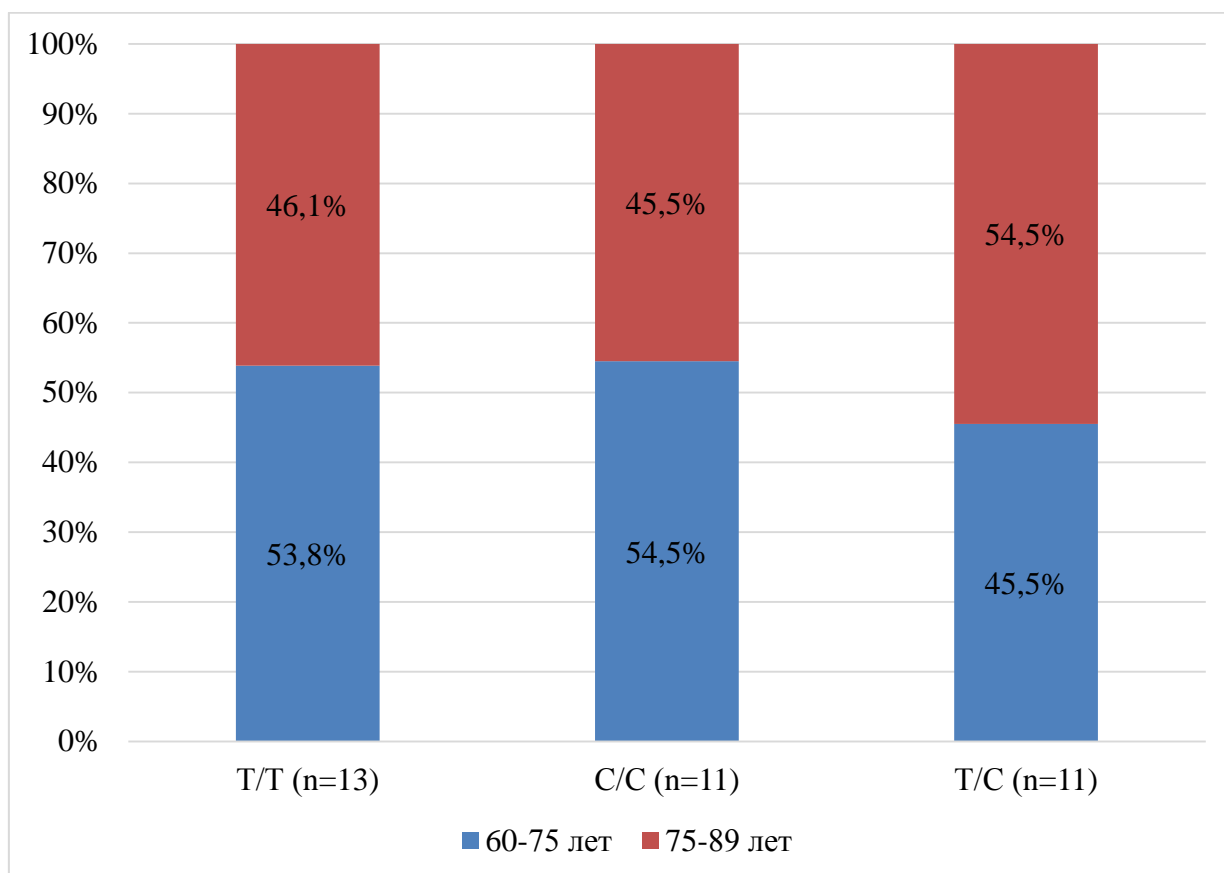


Рисунок 4.2 – Возрастная характеристика обследованных пациентов (n=35), в зависимости от генотипа полиморфного – С344/Т гена альдостеронсинтазы

Групповое распределение пациентов, согласно половой характеристике в зависимости от генотипа полиморфного – С344/Т гена альдостеронсинтазы представлено на представлено в таблице 4.1.

Таблица 4.1– Гендерное распределение обследованных пациентов (n=35) в зависимости от генотипа полиморфного – С344/Т гена альдостеронсинтазы

Пол	Генотип СYP11B2					
	C/C (n=11)		T/C (n=11)		T/T (n=13)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Мужчины	7	63,6	6	54,5	8	61,5
Женщины	4	36,4	5	45,5	5	38,5

Согласно данным таблицы 4.1, результаты анализа гендерного распределения пациентов свидетельствует о небольшом преобладании мужчин в каждой группе (С/С – 63,6%, Т/С – 54,5%, Т/Т – 61,5%). Достоверных различий гендерной характеристики у обследованных пациентов (n=35), в зависимости от генотипа полиморфного – С344/Т гена альдостеронсинтазы установлено не было ($p>0,05$).

Анализ наличия артериальной гипертензии и степени ее выраженности у обследованных пациентов (n=35), в зависимости от генотипа полиморфного – С344/Т гена альдостеронсинтазы представлено в таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Характеристика артериальной гипертензии у обследованных пациентов (n=35) в зависимости от генотипа полиморфного – С344/Т гена альдостеронсинтазы

Степень выраженности	Генотип СYP11B2					
	С/С (n=11)		Т/С (n=11)		Т/Т (n=13)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Нет АГ	2	18,1	3	27,3	3	23,1
1 степень	3	27,3	2	18,1	2	15,4
2 степень	6	54,5	6	54,5	7	53,8
3 степень	0	-	0	-	1	7,7

Как представлено в таблице 4.2, в каждой группе в зависимости от генотипа СYP11B2 преобладали пациенты с АГ 2 степени выраженности (С/С – 54,5%, Т/С – 54,5%, Т/Т – 53,8%). Достоверных различий характеристики артериальной гипертензии у обследованных пациентов (n=35), в зависимости от генотипа полиморфного – С344/Т гена альдостеронсинтазы установлено не было ($p>0,05$).

Был проведен анализ эхокардиографических параметров у обследованных пожилых пациентов основной группы, в зависимости от генотипа полиморфного – С344/Т гена альдостеронсинтазы, результаты которого представлены в таблице 4.3.

Таблица 4.3 – Параметры ЭхоКГ ($M \pm m$) у обследованных пациентов ($n=35$) в зависимости от генотипа полиморфного – С344/Т гена альдостеронсинтазы

Параметры (ед. измерения)	Генотип CYP11B2		
	C/C (n=11)	C/C (n=11)	C/C (n=13)
Размер левого предсердия, мм	38,8±0,7	37,9±0,6	39,4±0,8
Толщина межжелудочковой перегородки, мм	12,9±0,2	12,6±0,3	12,6±0,5
Толщина задней стенки левого желудочка, мм	11,6±0,3	11,2±0,4	11,5±0,6
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ²	118,8±0,8	121,4±0,9	120,5±0,6
Конечно-диастолический размер ЛЖ, мм	52,6±0,2	53,1±0,1	52,8±0,3
Конечно-систолический размер ЛЖ, мм	32,4±0,1	34,5±0,3	32,9±0,5
Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл	133,0±0,5	134,5±0,7	131,7±0,5
Конечно-систолический объем ЛЖ, мл	40,2±0,4	40,8±0,6	40,9±0,2
Ударный объем, мл	83,4±0,3	85,0±0,1	82,7±0,4
Фракция выброса ЛЖ, %	59,0±0,5	60,1±0,4	59,7±0,3
Размер правого желудочка, мм	24,2±0,2	22,2±0,1	23,9±0,2

Согласно данным, представленным в таблице 4.3, достоверных различий эхокардиографических параметров у обследованных пациентов ($n=35$), в зависимости от генотипа полиморфного – С344/Т гена альдостеронсинтазы установлено не было ($p>0,05$).

Был проведен регрессионный анализ ассоциации между частотой встречаемости аллелей Т и С полиморфного – С344/Т гена альдостеронсинтазы и количеством эпизодов фибрилляции предсердий у обследованных пациентов основной группы (n=35). Установлена значимо значимая ассоциация между частотой встречаемости аллели Т полиморфного – С344/Т гена альдостеронсинтазы и общим количеством эпизодов фибрилляции предсердий (ОШ=1,89, ДИ 2,3-2,8, p=0,03).

Был проведен анализ ассоциации СYP11B2 с гипертрофией левого желудочка у обследованных пациентов пожилого и старческого возрастов (n=35). В зависимости от наличия утолщения межжелудочковой перегородки, выявленной при помощи эхокардиографии, обследованные были разделены на 2 подгруппы: с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) – 21 чел. (60,0%) и без ГЛЖ – 14 чел. (40,0%) (рисунок 4.3).

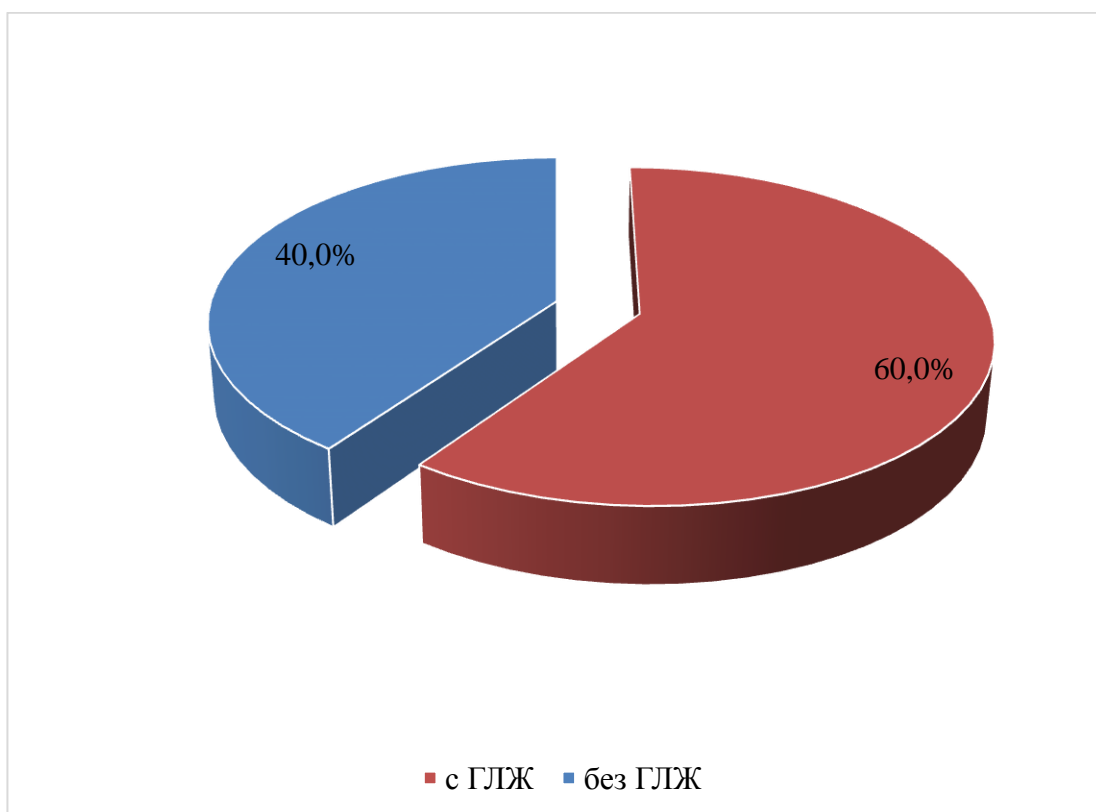


Рисунок 4.3 – Наличие гипертрофии левого желудочка у лиц, обследованных с ИБС и ФП (n=35)

Результаты оценки наличия гипертрофии левого желудочка у обследованных пациентов основной группы, в зависимости от генотипа полиморфного – С344/Т гена альдостеронсинтазы представлены в таблице 4.4.

Таблица 4.4 – Частота гипертрофии ЛЖ у обследованных пациентов (n=35) в зависимости от генотипа полиморфного – С344/Т гена альдостеронсинтазы

Гипертрофия ЛЖ	Генотип СYP11B2					
	С/С (n=11)		Т/С (n=11)		Т/Т (n=13)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Нет	0	0	8	22,9	6	17,1
Есть	11	31,4	3	8,6	7	20,0

Как представлено в таблице 4.4, все обследованные пациенты при наличии генотипа С/С СYP11B2 (31,4%, n=11) имели гипертрофию ЛЖ. Среди пациентов с генотипом Т/С было документировано преобладание случаев (22,9%) с гипертрофией левого желудочка. В случае генотипа Т/Т распределение пациентов с ГЛЖ и без было примерно одинаковым – 20,0% и 17,1%.

На рисунке 4.4 вышеуказанное распределение частоты ГЛЖ представлено из расчета группового показателя.

Установлена зависимость наличия гипертрофии левого желудочка от генотипа СYP11B2: при С/С все обследованные (100%) имели ГЛЖ; при Т/С – 72,7%; при Т/Т – 53,8%.

Итак, у 54,3% обследованных с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий идентифицирована аллель Т генотипа полиморфного – С344/Т гена альдостеронсинтазы, у 45,7% (n=16) – аллель С.

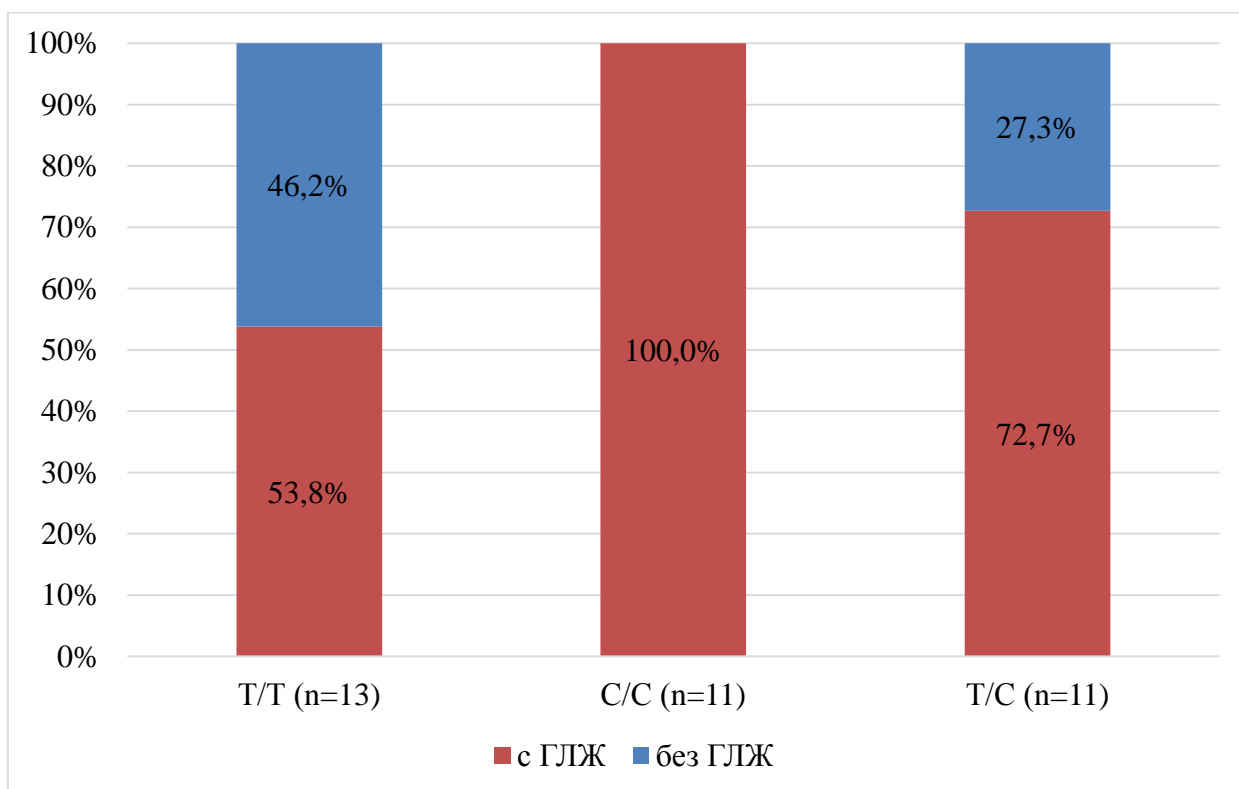


Рисунок 4.4 – Наличие гипертрофии левого желудочка у обследованных пациентов (n=35), в зависимости от генотипа полиморфного – С344/Т гена альдостеронсинтазы

С наибольшей частотой (37,1%, n=13) у обследованных пациентов пожилого возраста основной группы был документирован генотип Т/Т; С/С и Т/С имело равное количество пациентов – 11 человек (31,4% и 31,4% соответственно). Распределение пациентов пожилого и старческого возрастов в каждой из групп генотипов СYP11B2 было примерно одинаковым. Результаты анализа гендерного распределения пациентов свидетельствует о небольшом преобладании мужчин в каждой группе (С/С – 63,6%, Т/С – 54,5%, Т/Т – 61,5%).

Достоверных различий возрастной и половой характеристик у обследованных пациентов (n=35), в зависимости от генотипа полиморфного – С344/Т гена альдостеронсинтазы установлено не было ($p>0,05$). В каждой группе в зависимости от генотипа СYP11B2 преобладали пациенты с АГ 2 степени выраженности (С/С – 54,5%, Т/С – 54,5%, Т/Т – 53,8%).

Достоверных различий характеристики артериальной гипертензии и эхокардиографических параметров у обследованных пациентов (n=35), в зависимости от генотипа полиморфного – С344/Т гена альдостеронсинтазы установлено не было ($p>0,05$). Доказана значимо значимая ассоциация между частотой встречаемости аллели Т полиморфного – С344/Т гена альдостеронсинтазы и общим количеством эпизодов фибрилляции предсердий (ОШ=1,89, ДИ 2,3-2,8, $p=0,03$). Установлена зависимость наличия гипертрофии левого желудочка от генотипа СYP11B2: при генотипе С/С все обследованные (100%) имели ГЛЖ; при Т/С – 72,7%; при Т/Т – 53,8%.

4.2 Взаимосвязь распределения частот и аллелей СYP11B2 с риском развития фибрилляции предсердий

Был проведен сравнительный анализ распределения аллелей полиморфного – С344/Т гена альдостеронсинтазы у пациентов с ИБС и ФП (n=35) и обследованных группы контроля (n=12), результаты которого представлены на рисунке 4.5.

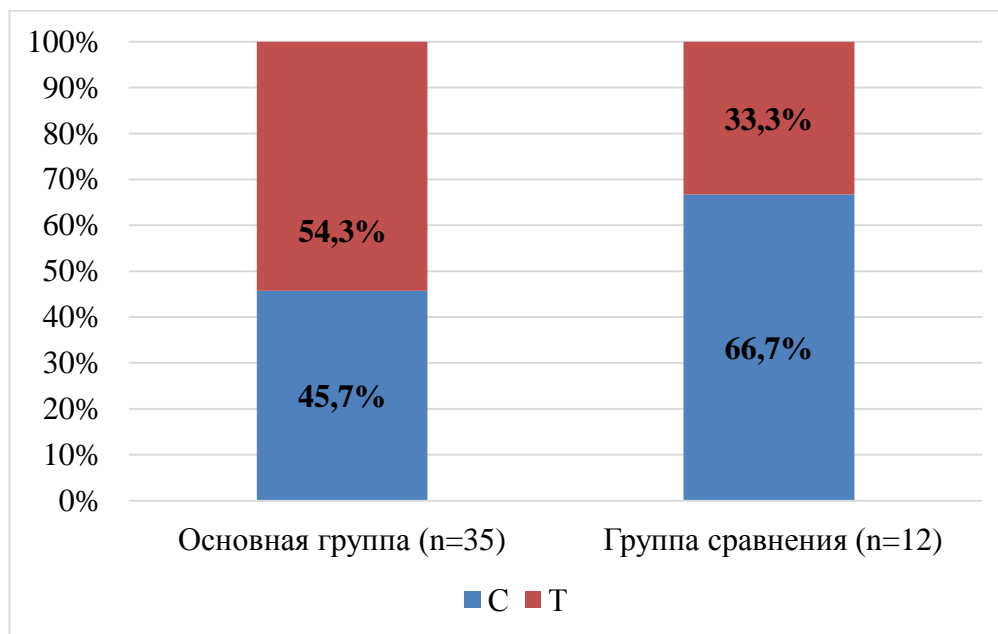


Рисунок 4.5 – Распределения частот аллелей гена СYP11B2 у пациентов обследованных групп (* - значимость по критерию Фишера ($p=0,02$))

Как представлено на рисунке 4.5, пациенты с фибрилляцией предсердий значимо чаще ($p<0,05$) имели аллель Т (54,3%), в сравнении с показателем группы контроля (33,3%).

Был проведен сравнительный анализ распределения генотипов полиморфного – С344/Т гена альдостеронсинтазы у пациентов С ИБС и ФП (n=35) пожилого и старческого возрастов и обследованных группы контроля (n=12), результаты которого представлены на рисунке 4.6.

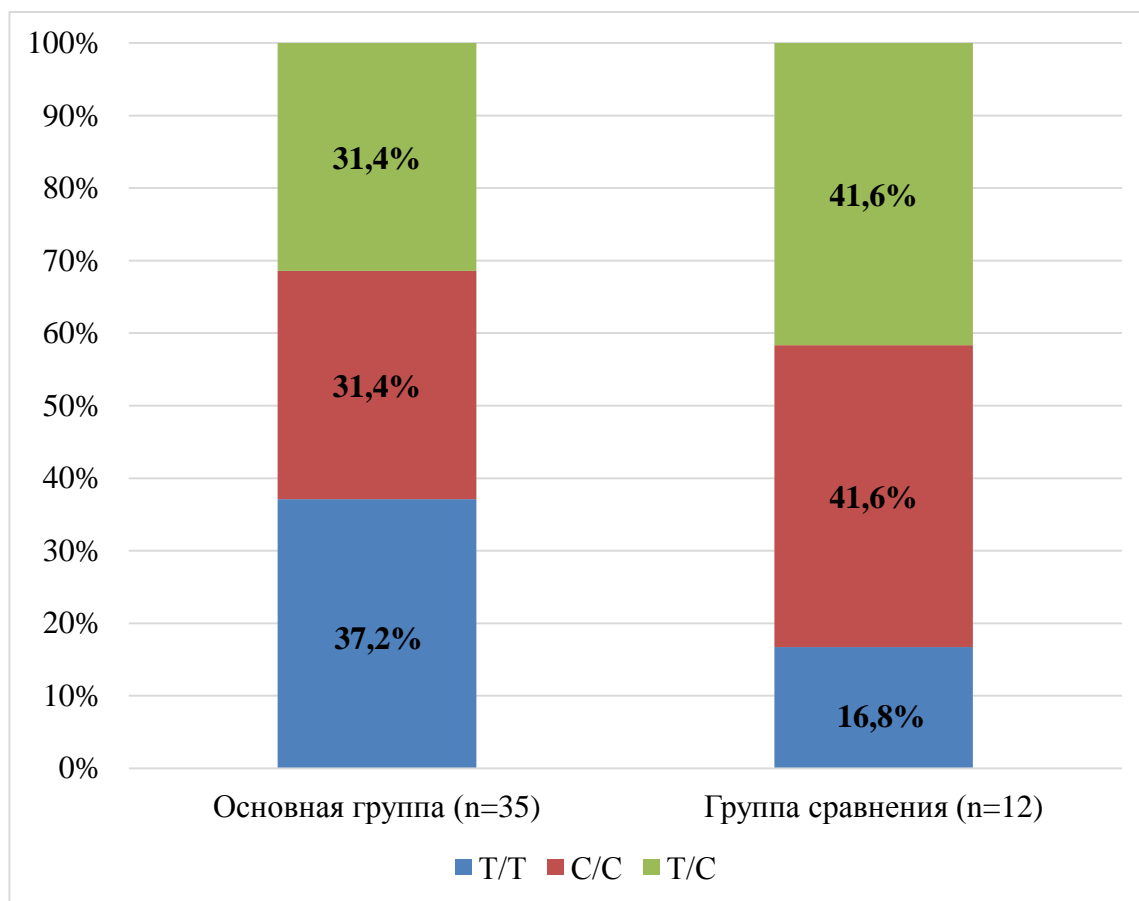


Рисунок 4.6 – Распределения частот аллелей гена CYP11B2 у пациентов обследованных групп (* - значимость по критерию Фишера (p=0,03))

Установлено, что у пациентов с ИБС и фибрилляцией предсердий значимо чаще (p<0,05) был документирован генотип T/T гена CYP11B2 (37,1%), по сравнению с показателем обследованных без ФП (16,7%). Значимо значимой разницы между частотой генотипов C/T и C/C полиморфного – С344/Т гена альдостеронсинтазы у пациентов основной группы и группы сравнения выявлено не было.

Был проведен регрессионный анализ ассоциации между частотой встречаемости генотипа T/T полиморфного – С344/Т гена альдостеронсинтазы и наличием фибрилляции предсердий у обследованных пациентов обеих групп (n=47). Доказана значимо значимая ассоциация между частотой встре-

чаемости генотипа Т/Т полиморфного – С344/Т гена альдостеронсинтазы и наличием фибрилляции предсердий (ОШ=3,21, ДИ 1,08-9,99, $p=0,032$).

Итак, выявлено, что пациенты с фибрилляцией предсердий значимо чаще ($p<0,05$) имели аллель Т (54,3%), в сравнении с показателем группы контроля (33,3%). Установлено, что у пациентов с ИБС и фибрилляцией предсердий значимо чаще ($p<0,05$) был документирован генотип Т/Т гена СYP11B2 (37,1%), по сравнению с показателем обследованных без ФП (16,7%). Доказана значимо значимая ассоциация между частотой встречаемости генотипа Т/Т полиморфного – С344/Т гена альдостеронсинтазы и наличием фибрилляции предсердий (ОШ=3,21, ДИ 1,08-9,99, $p=0,032$).

Таким образом, результаты собственных исследований, представленные в главе 4, свидетельствуют о том, что пациенты пожилого возраста с фибрилляцией предсердий значимо чаще ($p<0,05$) имели аллель Т полиморфного – С344/Т гена альдостеронсинтазы (54,3%), в сравнении с показателем группы контроля (33,3%). Установлено, что у пациентов с ИБС и фибрилляцией предсердий значимо чаще ($p<0,05$) был документирован генотип Т/Т гена СYP11B2 (37,1%), по сравнению с показателем обследованных без ФП (16,7%). Доказана значимо значимая ассоциация между частотой встречаемости генотипа Т/Т полиморфного – С344/Т гена альдостеронсинтазы и наличием фибрилляции предсердий (ОШ=3,21, ДИ 1,08-9,99, $p=0,032$). Доказана значимо значимая ассоциация между частотой встречаемости аллели Т полиморфного – С344/Т гена альдостеронсинтазы и общим количеством эпизодов фибрилляции предсердий (ОШ=1,89, ДИ 2,3-2,8, $p=0,03$). Установлена зависимость наличия гипертрофии левого желудочка от генотипа СYP11B2: при С/С все обследованные (100%) имели ГЛЖ; при Т/С – 72,7%; при Т/Т – 53,8%. Полученные результаты подтверждают данные литературы о роли генотипических особенностей полиморфного – С344/Т гена альдостеронсинтазы в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также свидетельствуют о влиянии гена СYP11B2 на развитие фибрилляции предсердий у

пациентов с ишемической болезнью сердца пожилого и старческого возрастов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из важнейших факторов, оказывающих влияние на течение и прогноз ИБС, являются социально-демографические показатели. Ряд факторов риска значимо увеличивают вероятность развития клинических проявлений и осложнений атеросклероза, к ним относятся: пожилой возраст, мужской пол, табакокурение, прием большого количества спиртных напитков, ожирение, гиподинамия и т.д.

По данным литературы ведущую роль в развитии и прогрессировании ССЗ, как и других ХНИЗ, играют факторы риска. Под факторами риска подразумевается совокупность различных характеристик, которые способствуют развитию и прогрессированию данной группы заболеваний. Факторы риска изучаются уже на протяжении 80 лет, за этот период выявлено и подтверждено влияние более чем 200 из них на патогенез тех или иных заболеваний.

Полиэтиологический полиморфизм ССЗ, описанный в многочисленных трудах отечественных и зарубежных исследователей, особенно в последнее десятилетие, основывается на влиянии факторов окружающей среды и генетической предрасположенности к развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Научно-исследовательская база, направленная на изучение роли генетического аспекта в патогенезе мультифакториальных заболеваний, определяет обнаружение генов-кандидатов и интерпретацию их аллельных вариантов – единственной в своем роде последовательности нуклеотидов, характеризующей структурно-вариативное состояние гена [35, 94].

Однако, сложность взаимодействия изученных ранних предикторов развития ССЗ в целом, и ФП – в частности, а также степень их участия в патогенезе и этиологии этих заболеваний, не позволяет окончательно представить патофизиологические механизмы нарушений ритма сердца у пожилых людей.

Условно, можно выделить две общепринятые теории развития ФП:

1. эктопическая фокусная активность;

2. механизм «re-entry».

Кроме того, известно патогенетическое воздействие триггерных факторов и поддерживающего субстрата в развитии ФП по механизму «re-entry» [53]. Однако, вопрос возникновения ФП на фоне отсутствия триггеров и поддерживающего субстрата все еще остается открытым.

Известно, что морфологическим субстратом для развития нарушений ритма сердца и их прогрессирования, является структурное, сократительное и электрическое ремоделирование миокарда [43]. Описанное многими авторами ремоделирование миокарда левого желудочка при ХСН не позволяет судить о геометрическом ремоделировании предсердий, которое, несомненно, возникает вследствие морфофункциональных желудочковых трансформаций. В частности, пациенты с дилатационной кардиомиопатией с большой долей вероятности испытывают изменение объема ЛП, ассоциированное с ремоделированием миокарда ЛЖ, диастолической дисфункцией и уровнем митральной регургитации [123]. Так, в нашем исследовании нам удалось выявить специфические признаки ремоделирования миокарда левых отделов сердца у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне ишемической болезни сердца: значимое ($p < 0,05$) передне-заднего ($4,35 \pm 0,07$ см), верхне-нижнего ($6,21 \pm 0,04$ см) и медиально-латерального ($4,15 \pm 0,11$), размеров левого предсердия, в сравнении с параметрами пациентов с ИБС без нарушений ритма ($3,18 \pm 0,04$ см, $5,17 \pm 0,05$ см и $3,63 \pm 0,05$ соответственно). У больных с фибрилляцией предсердий было документировано значимое увеличение максимального объема левого предсердия ($69,7$ мл, $p < 0,001$) по сравнению с пациентами группы сравнения ($38,1$ мл). Установлено значимое ($p < 0,05$) снижение УО левого предсердия ($9,18$ мл) и ФВ ($27,2\%$) в сравнении с данными пациентов группы сравнения ($11,8$ мл и $36,3\%$ соответственно). У обследованных пациентов с ИБС и постоянной формой фибрилляции предсердий документировано значимое ($p < 0,05$) увеличение конечно-диастолического объема ($138,9$ мл) и средне-систолического давления в легочной артерии ($32,8$

мм. рт. ст.), в сравнении с показателями группы сравнения (112,5 мл и 15,3 мм. рт. ст., соответственно).

Полученные результаты можно объяснить результатами исследования других авторов, которые считают что, коллагеногенез и дисметаболические нарушения стромального компонента поперечно-полосатой сердечной мышечной ткани носят локальный характер, то есть, не являются вариантом системной патологии обмена коллагена. Однако, ремоделирование миокарда обусловлено именно тандемными трансформациями кардиомиоцитов и коллагенового матрикса. Наряду с этим, помимо гипертрофии кардиомиоцитов наблюдается угнетение апоптоза и нарушение архитектоники мышечных волокон, что приводит к увеличению общей массы полостей сердца и, как следствие, к предсердному ремоделированию. Фибротические изменения соединительной ткани являются морфологическим субстратом для формирования механизма *micro re-entry* в миокарде предсердий [110].

При патоморфологическом исследовании миокарда предсердий пациентов, страдающих нарушениями ритма сердца, согласно литературным данным, обнаруживается гипертрофия, вакуольная дегенерация кардиомиоцитов, лизис миофибрилл. Со стороны соединительнотканного компонента при гистологическом исследовании пораженного миокарда предсердий наблюдаются фибротические изменения, лимфоцитарная инфильтрация и признаки асептического воспаления [183]. Около 60,0% обследованных пациентов в нашем исследовании с фибрилляцией предсердий имели гипертрофию левого желудочка.

Считается, что экспрессия генов возникает вследствие активации нейрогуморальных реакций, которую, в свою очередь, активизируются патологическим функционированием протонных каналов в периоды ФП.

Ультраструктурные и функциональные изменения миокарда приводят не только к десинхронозу в работе кардиомиоцитов, но и являются причиной дисфункции электрофизиологических свойств предсердий, что способствует сохранению ФП.

Морфологическое ремоделирование в таких случаях дополняется электрофизиологическим ремоделированием. Считается, что именно электрофизиологическое ремоделирование миокарда, вызванное морфологической неоднородностью миокарда предсердий, является наиболее значимым патогенетическим фактором рецидивирующего течения ФП. В результате, возникает укорочение периода рефрактерности, нарушение функции проводящих кардиомиоцитов, локализованных, преимущественно, в предсердиях, и дезадаптационные нарушения [103,151].

Одним из факторов риска, описанных в многочисленных результатах исследований, является варибельность сердечного ритма. Установлена взаимосвязь между ВСР и смертностью от ССЗ, в том числе, и среди пациентов с ФП, так как возникновение пароксизмов подчиняется вагусной регуляции. Импульсы, посылаемые симпатической нервной системой, являются триггерами в возникновении нарушении ритма сердца, а парасимпатическое влияние вегетативной нервной системы приводят к запуску механизма re-entry. У пациентов с персистирующей формой ФП субстратом к предсердному ремоделированию является усиленное влияние симпатической предсердной иннервации. Причем, такому механизму влияния подвержены и пациенты с персистирующей формой ФП, как начинающейся, так и рецидивирующей после кардиоверсии. Для выявления симпатического и парасимпатического влияния вегетативной нервной системы кардиологических больных с нарушениями сердечного ритма применяются линейные параметры ВСР: увеличение нормализованного значения показателей LF и LF/HF и уменьшение нормализованного значения HF за 6 минут до начала эпизода пароксизма ФП. У пациентов с пароксизмальной формой ФП были описаны «вагусные» и «адренергические» формы ФП, а также варибельные желудочковые сокращения у пациентов с постоянной формой ФП и парасимпатическая активность ночных эпизодов ФП у пациентов без органических поражений миокарда. Что также подтверждено результатами проведенного исследования: средняя суточная продолжительность ишемии миокарда в группе пациентов

с ИБС и ФП составила $66,38 \pm 3,60$ мин/сутки и была в 2,45 раза значимо ($p < 0,05$) больше показателя обследованных без НРС ($27,06 \pm 0,31$ мин/сутки). У пациентов основной группы документировано статистически значимое ($p < 0,05$) снижение рNN50 (3,30%) и RMSSD (19,99 мс), по сравнению с показателями группы контроля (4,80% и 25,1 мс, соответственно). Выявлено истощение симпатической и парасимпатической нервной системы на ВРС у пациентов основной группы: в течение суток и в ночное время констатировано снижение индексов SDNN-i (29,7 мс) и SDANN (77,4 мс), что было значимо ($p < 0,05$) ниже показателей группы сравнения (24,1 мс и 102,5 мс, соответственно). Было установлено наличие поздних потенциалов предсердий у 45,7% ($n=48$) обследованных с ИБС и ФП и у 10 пациентов (28,6%) группы сравнения.

Морфологически укорочение рефрактерного периода обусловлено замедленным поступлением ионов Ca^{2+} через L-каналы и усилением калиевого тока внутрь клеток. Происходит также нарушение адаптации эффективного рефрактерного периода (ЭРП) к повышению частоты стимуляции. Так, шестиминутная по длительности электростимуляция токами частотой 130 импульсов/минуту не вызывает изменения автоматизма синусового узла (СУ). При таком же воздействии, но в условиях денервации сердца у пациентов с дисфункцией СУ, наблюдается пролонгация скорректированного времени восстановления функции СУ, а у здоровых пациентов увеличивается время восстановления функции СУ. Это свидетельствует в пользу функциональной гетерогенности и реорганизации, что в конечном итоге приводит к сенситивному реагированию предсердий на фибрилляции [102].

Кроме того, неоспоримо симпатическое и парасимпатическое влияние автономной нервной системы на электрофизиологические параметры предсердий, но оно также отличается гетерогенностью на разных участках предсердий [10]. Доказано, что нарушения регуляции симпатических и парасимпатических влияний вегетативной нервной системы у пожилых пациентов,

страдающих ИБС, является патогномичным фактором риска пароксизмальной формы ФП.

Несмотря на полученные сведения об электрическом ремоделировании предсердий в экспериментальных исследованиях, остается спорным вопрос об их клиническом применении, так как даже после восстановления электрофизиологических свойств миокарда после семидневной фибрилляции предсердий, структурно-функциональные изменения миокарда предсердий сохраняются и практически не обратимы при превышении, так называемого, «критического порога». Увеличение размеров ЛП, при котором их фибрилляция становится необратимой, способствует запуску механизма re-entry, в виду особенностей архитектоники ЛП по сравнению с ЛЖ. Дистрофически измененный миокард предсердий и недостаточность митрального клапана препятствуют реализации своих функций даже в физиологических условиях, а нормальное конечнодиастолическое давление в полости ЛП уже является чрезмерной нагрузкой. В ЛП, по сравнению с ЛЖ, раньше возникают дисметаболические изменения, что предопределяет их склонность к пароксизмам, особенно у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Биосинтез альдостерона осуществляется клетками клубочковой зоны коры надпочечников из дезоксикортикостерона под влиянием митохондриального цитохрома р450 (CYP11B2), в миокарде и эндотелии сосудов и регулируется РААС, АКТГ, дофамином и другими веществами.

Следовательно, альдостерон является аритмогенным субстратом, способствующим развитию и поддержанию ФП, о чем свидетельствуют многочисленные клинико-экспериментальные исследования. Альдостерон приводит к фибротическим изменениям миокарда предсердий, гипертрофии, асептическому воспалению и трансформации экстрацеллюлярного матрикса соединительнотканного компонента сердечной ткани [7].

Повышенная концентрация альдостерона может быть обнаружена у пациентов с ФП лабораторно-клиническими методами в сыворотке крови. После проведения кардиоверсии его концентрация снижается.

Чувствительные к альдостерону рецепторы находятся на поверхности клеточной мембраны кардиомиоцитов, в эндотелии сосудов и на фибробластах стромы сердца, что позволяет сделать вывод о его локальном действии в месте синтеза. Активация альдостероновых рецепторов способствует усиленному синтезу коллагена за счет повышения пролиферативной активности фибробластов [142].

В экспериментальных исследованиях с привлечением биологической модели (крысы) было установлено, что фиброзирование миокарда за счет усиленной продукции коллагена I и III типов, обусловлено действием альдостерона и ангиотензина II. В миокардиоцитах под воздействием альдостерона увеличивается экспрессия ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), что приводит к локальному образованию ангиотензина II в миокарде. Другим эффектом альдостерона является его активизирующее воздействие на РААС путем увеличения количества рецепторов ангиотензина II 1-го типа. Существует гипотеза, согласно которой, у пациентов с ФП реализация эффектов альдостерона обусловлена не уровнем гормона, а именно увеличением количества рецепторов к нему в ткани предсердий [142,157].

Влияние альдостерона на эндотелий сосудистой стенки осуществляется путем индуцирования асептического воспаления в средних и мелких венечных сосудах, а также в периваскулярных зонах миокарда. В периферических сосудах действие альдостерона приводит к нарушению целостности эндотелия, что предопределяет гипертрофию сосудистой стенки и атеросклеротические изменения. Кроме того, альдостерон стимулирует экспрессию белков стероидогенеза [156].

Альдостерон может усиливать экспрессию гена *c-fos* and *c-jun* (эти гены кодируют белки, являющиеся факторами транскрипции, которые определяют включение в работу отдельных генов или их репрессию), тем самым увеличивая образование коллагена и способствуя развитию фиброза в миокарде посредством активации инозитолтрифосфатного пути [183].

В довершение к сказанному отметим важность изучения ФП на начальных стадиях ХСН, прежде всего для адекватного лечения и вторичной профилактики ФП антагонистами альдостерона, эффективность которых при данной патологии находится в стадии активного изучения. Так, спиронолактон доказал свою эффективность в экспериментах на собаках в виде снижения уровня циркулирующего N-концевого телопептида про-коллагена III типа (маркера деградации коллагена), влияющего на ВРС и молекулярную биологию предсердий.

На молекулярном уровне исследования патогенеза ФП возможны благодаря изучению мутагенных в отношении аритмии генов, либо при анализе полиморфизма генов-кандидатов (гены подверженности). Генотипирование является современным методом диагностики как острых форм ФП, так и хронических, рецидивирующих. Кроме того, этот метод генетического обследования пациентов с ФП позволяет выявить триггерные факторы, что является перспективным в терапии нарушений ритма сердца по типу фибрилляций.

Однонуклеотидный полиморфизм (ОНП, англ. – single nucleotide polymorphism – SNP) заключается в отличиях последовательности ДНК размером в один нуклеотид (А, Т, G или С) в хромосомах, в которых хотя бы одна частота аллелей в популяции составляет не менее 1%. ОНП – точечные замены одного нуклеотида в цепи ДНК – являются наиболее распространенными наследуемыми вариациями человека

Изучение полиморфизма гена альдостеронсинтетазы привело исследователей к противоречивым результатам. Одни считают, что повышение альдостерона в сыворотке крови у пациентов с ФП обусловлено генотипом Т/Т, другие – полагают, что причиной этого является гомозиготная вариабельность по аллели С. Однако, некоторые группы авторов не считают, что концентрация альдостерона в плазме крови зависит от генетического распределения. Отечественными авторами была изучена ассоциативность полиморфизма гена альдостеронсинтетазы у пациентов с хронической почечной не-

достаточностью. В нашем исследовании было установлено, что пациенты с фибрилляцией предсердий значимо чаще ($p < 0,05$) имели аллель Т полиморфного – С344/Т гена альдостеронсинтазы (54,3%), в сравнении с показателем группы контроля (33,3%). Установлено, что у пациентов с ИБС и фибрилляцией предсердий значимо чаще ($p < 0,05$) был документирован генотип Т/Т гена СYP11B2 (37,1%), по сравнению с показателем обследованных без ФП (16,7%). Доказана значимо значимая ассоциация между частотой встречаемости генотипа Т/Т полиморфного – С344/Т гена альдостеронсинтазы и наличием фибрилляции предсердий (ОШ=3,21, ДИ 1,08-9,99, $p=0,032$). Доказана значимо значимая ассоциация между частотой встречаемости аллели Т полиморфного – С344/Т гена альдостеронсинтазы и общим количеством эпизодов фибрилляции предсердий (ОШ=1,89, ДИ 2,3-2,8, $p=0,03$).

Как известно, активность ферментативных систем регулируется на генном уровне. Однако, под влиянием эндогенных факторов происходит транскрипционная трансформация гена. Установлено, что близость локусов гена альдостеронсинтазы (СYP11B2) и 11В-гидроксилазы (СYP11B1) на хромосоме 8q24, является причиной кроссинговой регуляции глюкокортикоидиндуцируемого альдостеронизма. Именно это играет ключевую роль в патогенезе наследственной гипертензии.

У пациентов, гомозиготных по Т-аллели, обнаруживали повышение экскреции тетра-гидро-18-деоксикортизола с мочой, которое, вероятно, возникло вследствие снижения активности 11В-гидроксилазы СYP11B1. Эти данные привели к гипотезе, что полиморфизм СYP11B2 –С344/Т способен находиться в неравновесном сцеплении с вариантами гена СYP11B1. Существует предположение, что полиморфизм СYP11B2- СYP11B1 может привести к синдрому, при котором снижение активности 11В-гидроксилазы является первичным дефектом, приводящим к компенсаторной гипертрофии коры надпочечников и, как следствие, – повышению уровня альдостерона. Эта гипотеза была подвергнута критике, но она может подтвердить признание сложности биосинтеза стероидов.

Таким образом, по-прежнему не ясно, как полиморфизм – С344/Т СYP11B2 влияет на биосинтез альдостерона на молекулярном уровне.

Влияние национальности и этнической принадлежности пациентов с гиперальдостеронизмом на фоне ФП также установлено в некоторых исследованиях, но до сих пор остается дискуссионным этот вопрос. Выявлено, что около 30% представителей негроидной расы и примерно 46% пациентов европейской этнической группы имеют общий SNP в промоторной области – С344/Т гена СYP11B2 (rs1799998). У этих же представителей национально-этнического типа выявляется сродство к стероидогенному фактору транскрипции 1 (SF-1), которое имеет четырехкратное превалирование в сравнении с представителями другой этнической принадлежности. Гиперальдостеронизм в моче, вызванный влиянием -344С аллели, приводит к гипертрофии ЛЖ у представителей европейской расы и к ишемии мозга у азиатов. Аллель гена СYP11B2-344Т также ассоциирована с влиянием РААС и повышением альдостерона в плазме. Носительство аллели С СYP11B2 ассоциировано со скоростью прогрессирования почечной недостаточности и ХСН у афроамериканцев; определяет объем полости ЛЖ, массу миокарда и диастолическую дисфункцию у здоровых лиц. Однако, эти данные являются противоречивыми.

Полученные результаты данного исследования подтверждают данные литературы о роли генотипических особенностей полиморфного – С344/Т гена альдостеронсинтазы в патогенезе заболеваний сердечно - сосудистой системы, а также свидетельствуют о влиянии гена СYP11B2 на развитие фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Несомненно, дальнейшие поиски генов-кандидатов, как первичной, так и вторичной ФП, остаются актуальными, так как использование генетических маркеров у пациентов с ФП поможет выделить группу лиц, требующих более пристального последующего наблюдения. Результаты этих исследований могут внести важнейший вклад в профилактику возникновения ФП.

Несмотря на множество факторов патогенеза ФП, остаётся актуальным дальнейшее изучение их роли в процессах структурного и функционального ремоделирования камер сердца.

ВЫВОДЫ

1. Факторами риска, ассоциированными с прогрессированием ИБС, у лиц пожилого и старческого возраста являются нерациональное питание ($W=37,72$ при $p<0,0001$) и курение ($W=30,05$ при $p<0,0001$). При гендерной оценке риска прогрессирования ИБС у мужчин выявлены более высокие показатели курения ($\chi^2=8,124$; $p=0,004$; у женщин – $\chi^2=1,34$; $p=0,078$), нерационального питания ($\chi^2=4,344$; $p=0,037$; у женщин – $\chi^2=2,08$; $p=0,06$) и ожирения ($\chi^2=14,132$; $p<0,0001$; у женщин – $\chi^2=2,56$; $p=0,057$). У большинства обследуемых с ИБС документировано сочетание следующих факторов риска: нерациональное питание + гиперхолестеринемия + курение (88,3%); нерациональное питание + гиперхолестеринемия (74,6%); нерациональное питание + ожирение (56,6%).

2. Установлены следующие морфофункциональные особенности левых отделов сердца у больных пожилого возраста с ИБС и фибрилляцией предсердий по сравнению с пациентами с ИБС без нее: увеличение передне-заднего ($4,35\pm 0,07$ см, $p<0,05$), верхне-нижнего ($6,21\pm 0,04$ см) и медиально-латерального ($4,15\pm 0,11$), размеров ЛП, в сравнении с параметрами пациентов с ИБС без нарушений ритма ($3,18\pm 0,04$ см, $5,17\pm 0,05$ см и $3,63\pm 0,05$ соответственно). У больных с фибрилляцией предсердий было документировано значимое увеличение максимального объема левого предсердия (69,7 мл, $p<0,001$) по сравнению с пациентами группы сравнения (38,1 мл). Также отмечается значимое снижение УО левого предсердия (9,18 мл) и ФВ (27,2%) в сравнении с данными пациентов группы сравнения (11,8 мл и 36,3% соответственно, $p<0,05$).

3. У пациентов основной группы документировано статистически значимое ($p<0,05$) снижение рNN50 (3,30%) и RMSSD (19,99 мс), по сравнению с показателями группы контроля (4,80% и 25,1 мс, соответственно). Выявлено истощение симпатической и парасимпатической нервной системы на ВРС у пожилых пациентов основной группы: в течение суток и в ночное

время констатировано снижение индексов SDNN-i (29,7 мс) и SDANN (77,4 мс), что было значимо ($p < 0,05$) ниже показателей группы сравнения (24,1 мс и 102,5 мс, соответственно). Кроме того, установлено, что средняя суточная продолжительность ишемии миокарда в группе пациентов с ИБС и ФП составила $66,38 \pm 3,60$ мин/сутки и была в 2,45 раза больше показателя обследованных без НРС ($27,06 \pm 0,31$ мин/сутки, $p < 0,05$).

4. Риск развития перманентной фибрилляции предсердий у пожилых пациентов с ИБС может быть описан дискриминантным коэффициентом по формуле: $ДК = 35,8 * ФВ ЛП - 0,334 * V_{ma} - 17,2$. При ДК равном 13,2, риск развития фибрилляции предсердий в течение 3 лет составляет 63%. При прочих равных условиях, при значении ДК более 15 баллов, риск составляет 85%.

5. Выявлено, что пациенты с фибрилляцией предсердий пожилого и старческого возрастов значимо чаще ($p < 0,05$) имели аллель Т (54,3%) полиморфного – С344/Т гена альдостеронсинтазы и его генотип Т/Т (37,1%), в сравнении с показателями группы контроля (33,3%, и 16,7%, соответственно). Доказано, что фибрилляция предсердий у обследованна контингента ассоциируется с более высокой частотой встречаемости генотипа Т/Т полиморфного – С344/Т гена альдостеронсинтазы (ОШ=3,21, ДИ 1,08-9,99, $p = 0,032$). Установлена ассоциация между аллелем Т и общим количеством эпизодов фибрилляции предсердий у лиц пожилого возраста (ОШ=1,89, ДИ 2,3-2,8, $p = 0,03$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется использование дискриминантного коэффициента риска развития перманентной фибрилляции предсердий у пациентов пожилого возраста с ИБС в рамках диспансерного наблюдения с целью оптимизации лекарственной терапии.
2. Рекомендуется использовать эхокардиографический показатель E/A при оценке риска развития перманентной фибрилляции предсердий в рамках оказания первичной медико-санитарной помощи с целью оценки прогноза и оптимизации лекарственной терапии.
3. Использование генотипа C/C полиморфного – С344/Т гена альдостеронсинтазы у пациентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий рекомендуется использовать с целью оценки риска развития гипертрофии ЛЖ и оптимизации лекарственной терапии во время инициального визита к кардиологу.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агейкин, А.В. Липопротеиды высокой плотности как главный антиагрегатный фактор развития атеросклероза / А.В. Агейкин, А.Д. Алмакаева.- Текст (визуальный) : непосредственный // Молодой ученый. - 2015. - № 1 (81). - С. 139-141.
2. Аронов, Д.М. Результаты Российского рандомизированного контролируемого клинического исследования по оценке клинической эффективности комплексной годичной программы реабилитации с включением физических тренировок у трудоспособных больных, перенесших острый инфаркт миокарда на фоне артериальной гипертонии / Д.М. Аронов, Д.Г. Иоселиани, М.Г. Бубнова. - Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник восстановительной медицины. - 2017. - № 5 (81). - С. 2-11.
3. Атеросклероз. Современные представления и принципы лечения. Рекомендации ВНОК.- Текст (визуальный) : непосредственный // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация.- 2009.- Т. 8, № 12 (67).- С. 84-96.
4. Барышникова, Г.А. Альдостерон при артериальной гипертензии: новые терапевтические возможности / Г.А. Барышникова, Е.Е. Аверин.- Текст (визуальный) : непосредственный // Consilium Medicum. - 2013.- Т. 15, № 10. - С. 18-23.
5. Блясова, И.Ю. Психолого-педагогические, генетические и социальные факторы, обуславливающие социально опасное поведение несовершеннолетних / И.Ю. Блясова.- Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник Челябинского государственного университета. – 2012. - № 29 (283). - С. 53-57.
6. Васильев, С.А. Фибриноген – физиологический и патогенетический фактор / С.А. Васильев, В.Л. Виноградов, А.Л. Берковский.- Текст

(визуальный) : непосредственный // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2014. - № 3 (59). - С. 3-9.

7. Ватутин, Н.Т. Влияние антагонистов альдостерона на электрофизиологические параметры миокарда у пациентов с рецидивирующей фибрилляцией предсердий / Н.Т. Ватутин, И.Н. Кравченко.- Текст (визуальный) : непосредственный // Медицинский вестник Юга России. - 2016. - № 3. - С. 39-45.

8. Винокуров, Е.В. Депрессия и кардиологические заболевания (обзор литературы) / Е.В. Винокуров, В.С. Собенников.- Текст (визуальный) : непосредственный // Acta Biomedica Scientifica. - 2017. - Т. 2, № 4 (116).- С. 63-67.

9. Вязьмин, А.М. Смертность от состояний, связанных с употреблением алкоголя / А.М. Вязьмин, Э.А. Мордовский, А.Г. Соловьев.- Текст (визуальный) : непосредственный // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. - 2013. - № 2. - С. 13-16.

10. Гавришева, Н.А. Множественная роль лейкоцитов при ишемической болезни сердца / Н.А. Гавришева, Г.В. Алексеева, А.И. Бойко.- Текст (визуальный) : непосредственный // Российский кардиологический журнал. - 2017.- № 11 (151).- С. 86-92.

11. Голицын, С.П. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение нарушений ритма сердца и проводимости. Часть II / С.П. Голицын, Е.С. Кропачёва, Е.Б. Майков.- Текст (визуальный) : непосредственный // Кардиологический вестник. - 2014.- Т. 9, № 3. - С. 3-52.

12. Громова, Е.А. Психосоциальные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (обзор литературы) / Е.А. Громова.- Текст (визуальный) : непосредственный // Сибирский медицинский журнал (Томск).- 2012.- Т. 27, №2.- С. 22-29.

13. Джафарова, З.И. Распространенность отдельных форм ИБС и некоторых факторов риска среди больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы / З.И. Джафарова.- Текст (визуальный) : непосред-

ственный // Современные тенденции в образовании и науке: сборник научных трудов (по материалам Международной научно-практической конференции): в 14 частях. – Москва, 2014. - С. 52-54.

14. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ (2012).- Текст (визуальный) : непосредственный // Практическая медицина.- 2014.- № 6 (82).- С.37-47.

15. Димов, А.С. Медико-философский анализ ситуации смертности в России / А.С. Димов, К.А. Герцен, Н.И. Максимов.- Текст (визуальный) : непосредственный // Проблемы экспертизы в медицине.- 2014.- Т. 14, № 1 (53).- С. 14-19.

16. Дробышева, Е.С. Гипотиреоз как фактор риска развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности у пожилых пациентов с ИБС / Е.С. Дробышева, А.А. Семко.- Текст (визуальный) : непосредственный // Наука сегодня: глобальные вызовы и механизмы развития: материалы международной научно-практической конференции: в 2-х частях. - Москва, 2018. - С. 102-105.

17. Ефимова, Е.В. Курение и сердечно-сосудистая смертность населения в условиях Томска – типичного города Западной Сибири / Е.В. Ефимова, И.Н. Конобеевская, Г.В. Максименко.- Текст (визуальный) : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2017.- Т. 16, № 6.- С. 115-121.

18. Зиняков, Д.А. Фармакологическая коррекция нарушений липидного обмена при экзогенной гиперхолестеринемии / Д.А. Зиняков.- Текст (визуальный) : непосредственный // Актуальные научные исследования и разработки: материалы Международной (заочной) научно-практической конференции / под общей редакцией А.И. Вострецова. - Москва, 2017. - С. 365-368.

19. Иванова, А.Ю. Формирование риска смертности в зависимости от поведенческих факторов (курение, потребление алкоголя) по результатам 27-летнего проспективного исследования / А.Ю. Иванова, И.В. Долгалев.-

Текст (визуальный) : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2017.- Т.16,№ 5. - С. 40-45.

20. Иляхинский, А.В. Информационно-статистический анализ вариабельности сердечного ритма в оценке функционального состояния вегетативной нервной системы человека / А.В. Иляхинский, П.А. Пахомов, М.А. Ануфриев. - Текст (визуальный) : непосредственный // Современные технологии в медицине.- 2015.- Т. 7,№ 3. - С. 67-72.

21. Имаева, А.Э. Все ли традиционные факторы риска одинаково ассоциируются со смертностью у пожилого населения? / А.Э. Имаева, С.А. Шальнова, Ю.А. Баланова. - Текст (визуальный) : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2017.- Т. 16, № 5. - С. 72-75.

22. Информационный бюллетень ВОЗ.- Текст (электронный) : непосредственный.- URL: <http://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/tobacco> опубликован 9 марта 2018. Дата обращения 15.11.18

23. Карпов, Ю.А. Распространенность гипертриглицеридемии: Новые Всероссийские данные (Исследование PROMETHEUS) / Ю.А. Карпов.- Текст (визуальный) : непосредственный // Кардиология. - 2016.- Т. 56, № 7. - С. 63-71.

24. Касумова, Ф.Н. Сочетание факторов риска у женщин с ИБС по данным эпидемиологического и клинического обследования / Ф.Н. Касумова, И.И. Мустафаев, С.С. Султанова. - Текст (визуальный) : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2014.- Т. 13,№ S2. - С. 59.

25. Киношенко, К.Ю. Диастолическая дисфункция левого желудочка / К.Ю. Киношенко, Н.Е. Мишук.- Текст (визуальный) : непосредственный // Дистанційне навчання.- 2017.- №8 (214).- С. 50-58.

26. Киселева, М.Г. Психологические факторы и течение сердечно-сосудистых заболеваний / М.Г. Киселева.- Текст (визуальный) : непосредственный // Национальный психологический журнал.- 2012.- № 1.- С.124-130.

27. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца» (Разработаны по поручению Минздрава России, утверждены Обществом специалистов по неотложной кардиологии и профильной комиссией по кардиологии).- Москва, 2013.

28. Концевая, А.В. Экономический ущерб сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году / А.В. Концевая, О.М. Драпкина, Ю.А. Баланова.- Текст (визуальный) : непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2018.- Т. 14, № 2. - С. 156-166.

29. Корнева, В.А. Семейная гиперхолестеринемия, обусловленная новой мутацией гена рецептора липопротеинов низкой плотности / В.А. Корнева, Т.Ю. Богословская, Т.Ю. Кузнецова.- Текст (визуальный) : непосредственный // Клиническая медицина.- 2014.- Т. 92, № 7. - С. 49-53.

30. Крыжановский, С.А. Особенности ремоделирования миокарда в острейшую фазу экспериментального инфаркта миокарда / С.А. Крыжановский, Е.О. Ионова, В.Н. Столярук.- Текст (визуальный) : непосредственный // Физиология человека. - 2012. - Т. 38, № 6. - С. 43.

31. Лалим, О.А. Распространенность тревожно-депрессивных состояний у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью / О.А. Лалим, Ю.С. Однокозова.- Текст (визуальный) : непосредственный // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. - 2015.- Т. 5, № 4. - С. 211.

32. Латогуз, С.И. Патогенетическая взаимосвязь дисфункции эндотелия с нарушениями липидного и углеводного обменов у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом / С.И. Латогуз, Ю.И. Латогуз.- Текст (визуальный) : непосредственный // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. - 2015.- Т.15, № 3-2. - С. 145-148.

33. Левина, Т.В. Эпидемиология табакокурения / Т.В. Левина, Ю.Н. Краснова.- Текст (визуальный) : непосредственный // Сибирский медицинский журнал (Иркутск).- 2013.- Т.121,№ 6. - С. 5-8.

34. Лечиев, И.У. Анализ влияния генетического полиморфизма на лечение больных ИБС / И.У. Лечиев.- Текст (визуальный) : непосредственный // Интеграционные процессы в науке в современных условиях: сборник статей Международной научно-практической конференции: в 3 частях. - Москва, 2017. - С. 141-143.

35. Липовецкий, Б.М. Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия в Санкт-Петербурге вследствие дефекта гена рецептора липопротеидов низкой плотности / Б.М. Липовецкий, М.Ю. Мандельштам.- Текст (визуальный) : непосредственный // Атеросклероз и дислипидемии. - 2012. - № 3 (8). - С. 59-64.

36. Лобзин, С.В. Ассоциация полиморфизма гена ACE с формированием патологии сердечно-сосудистой системы в условиях действия хронического психоэмоционального стресса / С.В. Лобзин, И.С. Луцкий, М.С. Кишеня.- Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. - 2016. - Т. 8,№ 3. - С. 55-61.

37. Маль, Г.С. Особенности генетического полиморфизма в прогнозировании эффектов гиполипидемической терапии у больных ИБС / Г.С. Маль, С.И. Кононов, А.А. Хамед.- Текст (визуальный) : непосредственный // Международный журнал экспериментального образования. - 2015. - № 7. - С. 153.

38. Маль, Г.С. Роль генетического полиморфизма в подборе индивидуального режима гиполипидемической терапии у больных ИБС / Г.С. Маль.- Текст (визуальный) : непосредственный // Международный журнал экспериментального образования. - 2016. - № 10-2. - С. 231-232.

39. Мареев, В.Ю. Какие вопросы задаются и на какие вопросы способны ответить исследования по немедикаментозному лечению пациентов

с сердечной недостаточностью. Уроки исследования ШАНС / В.Ю. Марев, Ю.Л. Беграмбекова, М.О. Даниелян.- Текст (визуальный) : непосредственный // Журнал Сердечная Недостаточность. - 2014.- Т.15,№ 6. - С. 383–396.

40. Матановская, Т.В. Оценка механической функции левого предсердия у здоровых взрослых / Т.В. Матановская, А.В. Туев, Е.Н. Орехова.- Текст (визуальный) : непосредственный // Пермский медицинский журнал.- 2014.- Т. 31, № 1.- С. 64-72.

41. Маянская, С.Д. Оценка влияния генетических факторов апоптоза в развитии хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии / С.Д. Маянская, Е.Н. Березикова, С.Н. Шилов.- Текст (визуальный) : непосредственный // Практическая медицина.- 2013.- № 3 (71).- С. 41-44.

42. Мордовский, Э.А. Потребление алкоголя накануне смерти и смертность от травм, отравлений и других последствий действия внешних причин / Э.А. Мордовский, А.Г. Соловьев, А.М. Вязьмин.- Текст (визуальный) : непосредственный // Экология человека. - 2014. - № 9. - С. 24-29.

43. Нагаева, Г.А. Артериальная гипертензия как фактор риска развития дестабилизации ишемической болезни сердца (фрагмент исследования Роксим-Уз) / Г.А. Нагаева, Р.Ш. Мамутов.- Текст (визуальный) : непосредственный // Артериальная гипертензия. - 2018. - Т. 24, № 1.- С. 48-56.

44. Нейфельд, И.В. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у постменопаузальных женщин в зависимости от индекса массы тела / И.В. Нейфельд, И.В. Бобылева, И.Н. Скупова.- Текст (визуальный) : непосредственный // Бюллетень медицинских интернет-конференций. - 2012.- Т. 2,№ 12. - С. 1001-1003.

45. Омельченко, В.П. Нелинейный анализ ритмических составляющих электроэнцефалограммы человека в норме / В.П. Омельченко, И.О. Михальчич.- Текст (визуальный) : непосредственный // Известия Южного федерального университета. Технические науки.- 2014. - № 10 (159).- С.52-59.

46. Павлюкова, Е.Н. Функция левого предсердия: современные методы оценки и клиническое значение / Е.Н. Павлюкова, Д.А. Кужель, Г.В. Матюшин.- Текст (визуальный) : непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии.- 2017.- Т.13, № 5.- С. 675-683.

47. Парфенов, В.А. Факторы риска и профилактика инсульта при фибрилляции предсердий / В.А. Парфенов, С.В. Вербицкая.- Текст (визуальный) : непосредственный // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.- 2014.- № 3. - С.55-60.

48. Пахомя, Н.С. Генетические аспекты ишемической болезни сердца / Н.С. Пахомя, О.М. Урясьев, Ю.А. Панфилов.- Текст (визуальный) : непосредственный // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова.- 2015.- № 4. - С. 126-132.

49. Пашинян, А.Г. Особенности липидного обмена у больных псориазом на фоне сопутствующего метаболического синдрома / А.Г. Пашинян, Е.В. Донцова.- Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник дерматологии и венерологии. - 2014. - № 4. - С. 40-45.

50. Петров, Е.Е. Некоторые особенности факторов риска ишемической болезни сердца у женщин. Часть 2 / Е.Е. Петров, Ю.М. Казаков, Н.И. Чекалина.- Текст (визуальный) : непосредственный // Вісник проблем біології і медицини. - 2014.- Т.1,№ 1.- С. 23-31.

51. Попова, Е.П. Фибрилляция предсердий: механизмы развития и лекарственная терапия / Е.П. Попова, В.П. Фисенко.- Текст (визуальный) : непосредственный // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2017.- Т. 80,№ 4. - С. 34-44.

52. Попова, М.А. Особенности эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца, протекающей в коморбидности с хронической обструктивной болезнью легких / М.А. Попова, Д.А. Долгополова, Н.Н. Терентьева.- Текст (визуальный) : непосредственный // Ульяновский медико-биологический журнал. - 2016. - № 1. - С. 32-39.

53. Прохорович, Е.А. Особенности фармакотерапии ишемической болезни сердца в пожилом возрасте / Е.А. Прохорович.- Текст (визуальный) : непосредственный // Медицинский совет. - 2012. - № 2. - С. 12-16.

54. Пшеннова, В.С. Семейная гиперхолестеринемия / В.С. Пшеннова.- Текст (визуальный) : непосредственный // Российский медицинский журнал. - 2016.- Т.22,№ 5. - С. 272-276.

55. Разводовский, Ю.Е. Потребление алкоголя и гендерные различия в уровне смертности от ишемической болезни сердца / Ю.Е. Разводовский.- Текст (визуальный) : непосредственный // Тюменский медицинский журнал. - 2017.- Т. 19,№ 4. - С. 3-7.

56. Родионов, А.В. Гиперхолестеринемия: двенадцать мифов в практике интерниста / А.В. Родионов, М.А. Габитова.- Текст (визуальный) : непосредственный // Медицинский совет. - 2016. - № 19. - С. 145-149.

57. Саввина, Л.Э. Оценка факторов риска у пациентов с ИБС в зависимости от этнической принадлежности / Л.Э. Саввина, Е.К. Попова.- Текст (визуальный) : непосредственный // Современные тенденции развития науки и технологий. - 2015. - № 4-2. - С. 123-126.

58. Сапегин, А.А. Гиперхолестеринемия, статины и «болезни старости» / А.А. Сапегин, Н.Ю. Семиголовский, А.Н. Дрыгин.- Текст (визуальный) : непосредственный // Клиническая больница.- 2013.- Т.1, № 4.- С. 130-131.

59. Сараева Н.О. Адф-индуцированная агрегация тромбоцитов у больных с ишемическим инсультом / Н.О. Сараева, Е.О. Андреева, Н.Т. Ковалева, Т.В. Плужникова.- Текст (визуальный) : непосредственный // Гематология и трансфузиология. - 2012. - №57. - С. 135.

60. Сохавон, М.Р. Этиология, диагностика и лечение ишемической болезни сердца у молодых пациентов / М.Р. Сохавон.- Текст (визуальный) : непосредственный // Современные проблемы науки и образования. - 2014. - № 2. - С. 361.

61. Суджаева, О.А. Комплексная оценка медицинской и социально-экономической эффективности разработанной программы физической реабилитации пациентов с инфарктом миокарда после выполнения чрескожных коронарных вмешательств / О.А. Суджаева, В.А. Колотухин, С.Г. Суджаева.- Текст (визуальный) : непосредственный // Кардиология в Беларуси. - 2015. - № 4 (41). - С. 82-94.

62. Суранова Г.Ж. Состояние липидного спектра и свертывающей системы крови у пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей, проживающих в горных условиях вблизи урановых хвостохранилищ / Г.Ж. Суранова, А.В. Дергунов, Р.Р. Тухватшин.- Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник Российской военно-медицинской академии. - 2018. - № 2 (62). - С. 59-62.

63. Суховская, О.А. Всемирный день борьбы с курением / О.А. Суховская, А.В. Трофименко.- Текст (визуальный) : непосредственный // Медицинский альянс. - 2017. - № 2. - С. 80-82.

64. Тимошенко, В.И. Социально-психологические факторы противоправного поведения / В.И. Тимошенко.- Текст (визуальный) : непосредственный // Вестник Пермского университета. Юридические науки.- 2014. - № 3 (25) . - С. 23-32.

65. Титов Б.В. Полиморфные варианты генов, кодирующих интерлейкин-6 и фибриноген, риск ишемического инсульта и уровни фибриногена / Б.В. Титов, Р.М. Барсова, М.Ю. Мартынов.- Текст (визуальный) : непосредственный // Молекулярная биология. - 2012.- Т. 46,№ 1.- С. 93.

66. Турдиев, Ш.М. Основные факторы риска, влияющие на смертность от ишемической болезни сердца / Ш.М. Турдиев.- Текст (визуальный) : непосредственный // Биология и интегративная медицина. - 2017. - №2. - С. 10-17.

67. Филиппов, Е.В. Дислипидемии и их связь с хроническими неинфекционными заболеваниями (по данным исследования МЕРИДИАН-РО) /

Е.В. Филиппов, Ю.А. Баланова.- Текст (визуальный) : непосредственный // Медицинский совет. - 2015.- №12.- С.104-105.

68. Шальнова С.А. Ассоциации между фибрилляцией предсердий и смертностью от различных причин у населения Российской Федерации / С.А. Шальнова, А.Д. Деев, А.В. Капустина.- Текст (визуальный) : непосредственный // Кардиология. - 2015.- Т.5,№ 12. - С. 70-76.

69. Явная, И.К. влияние курения табака на эндотелий сосудов и микроциркуляторное русло / И.К. Явная.- Текст (визуальный) : непосредственный // Дальневосточный медицинский журнал. - 2012. - № 2. - С. 136-139.

70. Янтимирова, Р.А. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у мужчин пожилого и старческого возраста / Р.А. Янтимирова, А.Г. Наймушина, С.В. Соловьева.- Текст (визуальный) : непосредственный // Фундаментальные исследования. - 2014. - № 10-9. - С. 1844-1848.

71. Abdelhamid, A.S. Polyunsaturated fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease / A.S. Abdelhamid, N. Martin, C. Bridges. - Text : visual // Cochrane Database Syst Rev.- 2018.- Vol. 7.- P. CD012345. doi: 10.1002/14651858.CD012345.pub2.

72. Adedayo, M.R. Effect of dietary supplement from mono-culture fermentation of *Moringa oleifera* seeds by *Rhizopus stolonifer* on hematology and markers linked to hypercholesterolemia in rat model / M.R. Adedayo, J.K. Akintunde, A. Sani. - Text : visual // Food Sci Nutr. - 2018.- Vol. 6, № 7.- P. 1826-1838. doi: 10.1002/fsn3.729. eCollection .-2018. Oct.

73. Ali, A. American Heart Association High Blood Pressure Protocol / A. Ali, M. Abu Zar, A. Kamal. - Text : visual // A Literature Review. Cureus. - 2018.- Vol. 10, № 8.- P. e3230. doi: 10.7759/cureus.3230.

74. Amin, A.M. The effect of CYP2C19 genetic polymorphism and non-genetic factors on clopidogrel platelets inhibition in East Asian coronary artery disease patients / A.M. Amin, Chin L. Sheau, D.A. Mohamed Noor. - Text : visual // Thromb Res. - 2017. - Vol.158.- P. 22-24. doi: 10.1016/j. throm-res.2017.07.032

75. Amir, O. Aldosterone synthase gene polymorphism as a determinant of atrial fibrillation in patients with heart failure / O. Amir, R.E. Amir, H. Paz. - Text : visual // *Am J Cardiol.* - 2008.- Vol.102.- P. 326–329.
76. Ansari, R.A. Role of Transcription Factors in Steatohepatitis and Hypertension after Ethanol / R.A. Ansari, K. Husain, S.A. Rizvi. - Text : visual // *The Epicenter of Metabolism. Biomolecules.* - 2016.- Vol. 6, № 3.- P. pii: E29. doi: 10.3390/biom6030029.
77. Arai, H. Japan as the front-runner of super-aged societies: Perspectives from medicine and medical care in Japan / H. Arai, Y. Ouchi, K. Toba. - Text : visual // *Geriatr Gerontol Int.* - 2015.- Vol.15, № 6.- P. 673-87. doi: 10.1111/ggi.12450
78. Astre, G. Diet-induced obesity and associated disorders are prevented by natural bioactive type 1 fish collagen peptides (Naticol®) treatment / G. Astre, S. Deleruyelle, A. Dortignac. - Text : visual // *J Physiol Biochem.* - 2018.- Sep 19. doi: 10.1007/s13105-018-0650-0
79. Baig, F. High-density lipoproteins in high resolution: Will proteomics solve the paradox for cardiovascular risk? / F. Baig, A. Joshi, M. Mayr. - Text : visual // *Proteomics.* - 2017.- Vol. 17, № 3-4. doi: 10.1002/pmic.201600426.
80. Barth, J. Psychosocial interventions for smoking cessation in patients with coronary heart disease / J. Barth, T. Jacob, I. Daha. - Text : visual // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2015.- Vol. 7.- P. CD006886. doi: 10.1002/1465 1858. CD006886.pub2
81. Bassett, M.H. The regulation of aldosterone synthase expression / M.H. Bassett, P.C. White, W.E. Rainey. - Text : visual // *Mol Cell Endocrinol.* - 2004.- Vol. 217.- P. 67–74.
82. Baszczuk, A. Hyperhomocysteinemia in patients with cardiovascular disease / A. Baszczuk, Z. Kopczyński. - Text : visual // *Postepy Hig Med Dosw (Online).* - 2014.- Vol. 68.- P. 579-89. doi: 10.5604/17322693.1102340
83. Belik, I.V. Antibodies against modified low-density lipoproteins and their complexes in blood of patients with various manifestations of atherosclero-

sis / I.V. Belik, A.A. Ivantsova, Z.E. Mamedova. - Text : visual // Biomed Khim. - 2016.- Vol. 62, № 4.- P. 471-5. doi: 10.18097/PBMC20166204471.

84. Bliim, N. Early transcriptome changes in response to chemical long-term potentiation induced via activation of synaptic NMDA receptors in mouse hippocampal neurons / N. Bliim, I. Leshchyns'ka, R. Keable. - Text : visual // Genomics. - 2018. - Nov 19.- P. pii: S0888-7543(18)30371-9. doi: 10.1016/j.ygeno.2018.11.019.

85. Bress, A. Association of Aldosterone Synthase Polymorphism (CYP11B2 -344T>C) and Genetic Ancestry with Atrial Fibrillation and Serum Aldosterone in African Americans with Heart Failure / A. Bress, J. Han, S.R. Patel. - Text : visual // PLOS ONE.- 2013.- Vol. 8, № 7.- P. e71268.

86. Bucholz, E.M. Life Years Gained From Smoking-Cessation Counseling After Myocardial Infarction / E.M. Bucholz, A.L. Beckman, C.I. Kiefe. - Text : visual // Am J Prev Med. - 2017.- Vol.52, № 1.- P. 38-46. doi: 10.1016/j.amepre.2016.08.013

87. Cai, G. Serum PCSK9 levels, but not PCSK9 polymorphisms, are associated with CAD risk and lipid profiles in southern Chinese Han population / G. Cai, L. Yu, Z. Huang. - Text : visual // Lipids Health Dis. - 2018.- Vol. 17, № 1.- P. 213. doi: 10.1186/s12944-018-0859-5.

88. Catena, C. Aldosterone and the heart: from basic research to clinical evidence / C. Catena, G. Colussi, L. Marzano. - Text : visual // Horm Metab Res.- 2012.- Vol. 4.- P.181-187.

89. Che, L. Obesity paradox among elderly patients with coronary artery disease undergoing non-cardiac surgery / L. Che, L. Xu, M.Y. Wang. - Text : visual // J Geriatr Cardiol. - 2018.- Vol. 15, № 9.- P. 598-604. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2018.09.004.

90. Chen, M.S. Four types of human platelet lysate, including one virally inactivated by solvent-detergent, can be used to propagate Wharton Jelly mesenchymal stromal cells / M.S. Chen, T.J. Wang, H.C. Lin. - Text : visual // N Bio-

technol. - 2018.- Nov 19.- P. pii: S1871-6784(18)30149-3. doi: 10.1016/j.nbt.2018.11.003.

91. Chen, W. Fibroblasts in post-infarction inflammation and cardiac repair / W. Chen, N.G. Frangogiannis. - Text : visual // Biochim Biophys Acta. - 2013.- Vol. 1833, № 4.- P. 945-53. doi: 10.1016/j.bbamcr.2012.08.023.

92. Conlon, D.M. Inhibition of apolipoprotein B synthesis stimulates endoplasmic reticulum autophagy that prevents steatosis / D.M. Conlon, T. Thomas, T. Fedotova. - Text : visual // J Clin Invest. - 2016.- Vol.126, № 10.- P. 3852-3867. doi: 10.1172/JCI86028.

93. Coutinho, Cruz M. The smoker's paradox in acute coronary syndrome: Is it real? / M. Coutinho Cruz, R. Ilhão Moreira, A. Abreu. - Text : visual // Rev Port Cardiol.- 2018.- Vol. 37, № 10.- P. 847-855. doi: 10.1016/j.repc.2017.12.005.

94. Cui, M. CIRCS investigators. Associations of Tobacco Smoking with Impaired Endothelial Function: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS) / M. Cui, R. Cui, K. Liu. - Text : visual // J Atheroscler Thromb. - 2018.- Vol. 25, № 9.- P. 836-845. doi: 10.5551/jat.42150.

95. Database of Single Nucleotide Polymorphisms (dbSNP). - Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. dbSNP accession:{rs1799998}, (dbSNP Build ID: {135}). - Text : electronic.- URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>.

96. Delles, C. Aldosterone synthase (CYP11B2) -344 C/T polymorphism is associated with left ventricular structure in human arterial hypertension / C. Delles, J. Erdmann, J. Jacobi. - Text : visual // J Am Coll Cardiol.- 2001.- Vol. 37.- P. 878-884.

97. Derbeneva, S.A. Effect of diet enriched with selenium on the psycho-emotional and adaptive capacity of patients with cardiovascular diseases and obesity / S.A. Derbeneva, A.R. Bogdanov, A.V. Pogozeva. - Text : visual // Vopr Pitan. - 2012.- Vol. 81, № 4.- P. 35-41.

98. Dobaczewski, M. The extracellular matrix modulates fibroblast phenotype and function in the infarcted myocardium / M. Dobaczewski, J.J. de Haan, N.G. Frangogiannis. - Text : visual // *J Cardiovasc Transl Res.*- 2012.- Vol. 5, № 6.- P. 837-47. doi: 10.1007/s12265-012-9406-3.
99. Dong, J. The roles of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in diabetes mellitus and its associated vascular complications: a systematic review and meta-analysis / J. Dong, Y. Ping, Y. Wang. - Text : visual // *Endocrine.* - 2018.- Vol. 62, № 2.- P. 412-422. doi: 10.1007/s12020-018-1683-4.
100. Ekpu, V.U. The Economic Impact of Smoking and of Reducing Smoking Prevalence: Review of Evidence / V.U. Ekpu, A.K. Brown. - Text : visual // *Tob Use Insights.*- 2015.- Vol. 8.- P. 1-35. doi: 10.4137/TUI.S15628.
101. Fadaei, R. Serum levels of subfatin in patients with type 2 diabetes mellitus and its association with vascular adhesion molecules / R. Fadaei, M. Dadmanesh, N. Moradi. - Text : visual // *Arch Physiol Biochem.* - 2018.- Nov 21.- P. 1-6. doi: 10.1080/13813455.2018.1538248.
102. Fan, X. Ca²⁺/Calmodulin-Dependent Protein Kinase II (CaMKII) Increases Small-Conductance Ca²⁺-Activated K⁺ Current in Patients with Chronic Atrial Fibrillation / X. Fan, Y. Yu, H. Lan. - Text : visual // *Med Sci Monit.* - 2018.- Vol. 24.- P. 3011-3023. doi: 10.12659/MSM.909684.
103. Fitzpatrick, J. Association of Abdominal Adiposity with Cardiovascular Mortality in Incident Hemodialysis / J. Fitzpatrick, S.M. Sozio, B.G. Jaar. - Text : visual // *Am J Nephrol.* - 2018.- Vol. 48, № 6.- P. 406-414. doi: 10.1159/000494281.
104. Flegal, K.M. Body-mass index and all-cause mortality / K.M. Flegal. - Text : visual // *Lancet.* - 2017.- Vol.389 (10086).- P. 2284-2285. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31437-X.
105. Frangogiannis, N.G. The extracellular matrix in myocardial injury, repair, and remodeling / N.G. Frangogiannis. - Text : visual // *J Clin Invest.* - 2017.- Vol. 127, № 5.- P. 1600-1612. doi: 10.1172/JCI87491.

106. Friedman, S.M. Healthy Aging: American Geriatrics Society White Paper Executive Summary / S.M. Friedman, P. Mulhausen, M.L. Cleveland. - Text : visual // J Am Geriatr Soc. - 2018.- Nov 1. doi: 10.1111/jgs.15644.

107. Furuta, Y. Alcohol consumption in combination with an atherogenic diet increased indices of atherosclerosis in apolipoprotein E/low-density lipoprotein receptor double-knockout mice / Y. Furuta, J. Liu, A. Himemiya-Hakucho. - Text : visual // Alcohol Clin Exp Res. - 2018.- Nov 14. doi: 10.1111/acer.13925.

108. Garvey, W.T Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines / W.T. Garvey, J.I. Mechanick, E.M. Brett; American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology; comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. - Text : visual // Endocr Pract. - 2016.- Vol. 22 (Suppl 3).- P. 1-203. doi: 10.4158/EP161365.GL. Epub 2016 May 24.

109. Gomez-Marcos, M.A. Association between different risk factors and vascular accelerated ageing (EVA study): study protocol for a cross-sectional, descriptive observational study / M.A. Gomez-Marcos, C. Martinez-Salgado, R. Gonzalez-Sarmiento. - Text : visual // BMJ Open. - 2016.- Vol. 6, № 6.- P.e011031. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011031.

110. Gotts, J.E. Cigarette Smoke Exposure Worsens Endotoxin-Induced Lung Injury and Pulmonary Edema in Mice / J.E. Gotts, J. Abbott, X. Fang. - Text : visual // Nicotine Tob Res. - 2017.- Vol.19, № 9.- P. 1033-1039. doi: 10.1093/ntr/ntx062.

111. Goyal, A. In-Hospital Mortality and Major Adverse Cardiovascular Events after Kidney Transplantation in the United States / A. Goyal, K. Chatterjee, R.O. Mathew. - Text : visual // Cardiorenal Med. - 2018.- Vol. 9, № 1.- P. 51-60. doi: 10.1159/000492731.

112. Gual, A. Early screening and brief intervention in alcohol misuse to improve the treatment of hypertension in primary care / A. Gual, J. Zarco, Far-ran J. Colom; Group for the Study of Hypertension and Alcohol Use Disorder. -

Text : visual // *Med Clin (Barc)*. - 2016.- Vol.146, № 2.- P. 81-5. doi: 10.1016/j.medcli.2015.07.014.

113. Haaf, P. BARDOT study group Quality of life as predictor for the development of cardiac ischemia in high-risk asymptomatic diabetic patients / P. Haaf, M. Ritter, L. Grize. - Text : visual // *J Nucl Cardiol*. - 2017.- Vol. 24, № 3.- P.772-782. doi: 10.1007/s12350-016-0759-x.

114. Hales, C.M. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2015-2016 / C.M. Hales, M.D. Carroll, C.D. Fryar. - Text : visual // *NCHS Data Brief*. - 2017.- Vol. 288.- P. 1-8.

115. Hannawi, Y. Hypertension Is Associated with White Matter Disruption in Apparently Healthy Middle-Aged Individuals / Y. Hannawi, L.R. Yanek, B.G. Kral. - Text : visual // *AJNR Am J Neuroradiol*. - 2018.- Nov 15. doi: 10.3174/ajnr.A5871.

116. Ho, R.C.M. Factors Associated with the Risk of Developing Coronary Artery Disease in Medicated Patients with Major Depressive Disorder / R.C.M. Ho, A.C. Chua, B.X. Tran. - Text : visual // *Int J Environ Res Public Health*. - 2018.- Vol. 15, № 10.- P. pii: E2073. doi: 10.3390/ijerph15102073.

117. Hou, X. Genetic polymorphism of MTHFR C677T and premature coronary artery disease susceptibility: A meta-analysis / X. Hou, X. Chen, J. Shi. - Text : visual // *Gene*. - 2015.- Vol. 565, № 1.- P. 39-44. doi: 10.1016/j.gene.2015.03.062.

118. Jellinger, P.S. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease – executive summary / P.S. Jellinger, Y. Handelsman, P.D. Rosenblit. - Text : visual // *Endocr Pract*. - 2017.- Vol. 23, № 4.- P. 479-497. doi: 10.4158/EP171764.GL. Epub 2017 Feb 3. Complete Appendix to Guidelines available at <http://journals.aace.com>.

119. Jones, D.S. If the Framingham Heart Study Did Not Invent the Risk Factor, Who Did? / D.S. Jones, G.M. Oppenheimer. - Text : visual // *Perspect Biol Med*. - 2017.- Vol. 60, № 2.- P. 131-150. doi: 10.1353/pbm.2017.0024.

120. Kaasenbrood, L. Estimated Life Expectancy Without Recurrent Cardiovascular Events in Patients With Vascular Disease: The SMART-REACH Model / L. Kaasenbrood, D.L. Bhatt, J.A.N. Dorresteijn. - Text : visual // J Am Heart Assoc. - 2018.- Vol. 7, № 16.- P. e009217. doi: 10.1161/JAHA.118.009217.

121. Khan, I.W. Generalized Anxiety disorder but not depression is associated with insomnia: a population-based study / I.W. Khan, R. Juyal, D. Shikha. - Text : visual // Sleep Sci. - 2018.- Vol. 11, № 3.- P. 166-173. doi: 10.5935/1984-0063.20180031.

122. Kim, M. Longitudinal interaction between APOA5 -1131T>C and overweight in the acceleration of age-related increase in arterial stiffness through the regulation of circulating triglycerides / M. Kim, H.J. Yoo, H.J. Lee. - Text : visual // Hypertens Res. - 2018.- Nov 19. doi: 10.1038/s41440-018-0137-y

123. Kirk, J.A. Thrombospondins in the transition from myocardial infarction to heart failure / J.A. Kirk, O.H. Cingolani. - Text : visual // J Mol Cell Cardiol. - 2016.- Vol. 90.- P. 102-110. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.12.009.

124. Knüppel, A. Weight change increases the odds of psychological distress in middle age: bidirectional analyses from the Whitehall II Study / A. Knüppel, M.J. Shipley, C.H. Llewellyn. - Text : visual // Psychol Med. - 2018.- Nov 20.- P. 1-10. doi: 10.1017/S0033291718003379.

125. Kołodziejczyk, J. Balance of proteinases and antiproteinases and smoking tobacco / J. Kołodziejczyk, M. Wojciechowska, Z. Bartuzi. - Text : visual // Pneumonol Alergol Pol. -2011.- Vol. 79, № 3.- P. 207-14.

126. Krause, M.D. Genetic variant at coronary artery disease and ischemic stroke locus 1p32.2 regulates endothelial responses to hemodynamics / M.D. Krause, R.T. Huang, D. Wu. - Text : visual // Proc Natl Acad Sci USA. - 2018.- Nov 14.- P. pii: 201810568. doi: 10.1073/pnas.1810568115.

127. Krzych, Ł.J. The Likert scale is a powerful tool for quality of life assessment among patients after minimally invasive coronary surgery / Ł.J.

Krzych, M. Lach, M. Joniec. - Text : visual // *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* - 2018.- Vol. 15, № 2.- P. 130-134. doi: 10.5114/kitp.2018.76480.

128. Kupari, M. Associations between human aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphisms and left ventricular size, mass, and function / M. Kupari, A. Hautanen, L. Lankinen. - Text : visual // *Circulation.*- 1998.- Vol. 97.- P. 569–575.

129. Kushner, P.A. Hypertriglyceridemia: the importance of identifying patients at risk / P.A. Kushner, M.E. Cobble. - Text : visual // *Postgrad Med.* - 2016.- Vol. 128, № 8.- P. 848-858.

130. Lang, Roberto M. Recommendations for quantitative assessment of the structure and function of the heart chambers / Roberto M. Lang, Michelle Bierig, B. Richard. - Text : visual // *Journal of the American Society of Echocardiography.*- 2012.- Vol. 295.- P. 28.

131. Lavie, C.J. Obesity and Atrial Fibrillation Prevalence, Pathogenesis, and Prognosis: Effects of Weight Loss and Exercise / C.J. Lavie, A. Pandey, D.H. Lau. - Text : visual // *J Am Coll Cardiol.* - 2017.- Vol.70, № 16.- P. 2022-2035. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.002.

132. Lee, S.J. Relationship between dietary intakes and the double burden of malnutrition in adults of Malang, Indonesia: An exploratory study / S.J. Lee, H.K. Ryu. - Text : visual // *Nutr Res Pract.* - 2018.- Vol. 12, № 5.- P. 426-435. doi: 10.4162/nrp.2018.12.5.426.

133. Li, W. Long-term spironolactone treatment reduces coronary TRPC expression, vasoconstriction, and atherosclerosis in metabolic syndrome pigs / W. Li, X. Chen, A.M. Riley. - Text : visual // *Basic Res Cardiol.* - 2017.- Vol. 112, № 5.- P. 54. doi: 10.1007/s00395-017-0643-0. Epub 2017 Jul 29.

134. Li, Y.Y. CYP11B2 T-344C gene polymorphism and atrial fibrillation: a meta-analysis of 2,758 subjects / Y.Y. Li, C.W. Zhou, J. Xu. - Text : visual // *PloS One.*- 2012.- Vol.7.- P. e50910

135. Lin, J.S. Nontraditional Risk Factors in Cardiovascular Disease Risk Assessment: A Systematic Evidence . Preventive Services Task Force. Report

for the U.S. / J.S. Lin, C.V. Evans, E. Johnson.- Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2018. - Text : visual.

136. Lindson-Hawley, N. Interventions to reduce harm from continued tobacco use / N. Lindson-Hawley, J. Hartmann-Boyce, T.R. Fanshawe. - Text : visual // Cochrane Database Syst Rev. - 2016.- Vol. 10.- P. CD005231.

137. Ling, L.H. Diffuse ventricular fibrosis in atrial fibrillation: noninvasive evaluation and relationships with aging and systolic dysfunction / L.H. Ling, P.M. Kistler, A.H. Ellims. - Text : visual // J Am Coll Cardiol.- 2012.- Vol.60.- P. 2402–2408.

138. Lisewski, U. Increased aldosterone-dependent Kv1.5 recycling predisposes to pacing-induced atrial fibrillation in Kcne3^{-/-} mice / U. Lisewski, C. Koehncke, N. Wilck. - Text : visual // FASEB J. - 2016.- Vol. 30, № 7.- P. 2476-89. doi: 10.1096/fj.201600317R. Epub 2016 Mar 16.

139. Liu, S. Prevalence and patterns of tobacco smoking among Chinese adult men and women: findings of the 2010 national smoking survey / S. Liu, M. Zhang, L. Yang. - Text : visual // J Epidemiol Community Health.- 2017.- Vol. 71, № 2.- P. 154-161. doi: 10.1136/jech-2016-207805.

140. Liu, Y. Association of peripheral differential leukocyte counts with dyslipidemia risk in Chinese patients with hypertension: insight from the China Stroke Primary Prevention Trial / Y. Liu, X. Kong, W. Wang. - Text : visual // J Lipid Res. - 2017.- Vol. 58, № 1.- P. 256-266. doi: 10.1194/jlr.P067686.

141. Luijten, J. Incidence of cardiovascular disease in familial combined hyperlipidemia: A 15-year follow-up study / J. Luijten, M.M.J. van Greevenbroek, N.C. Schaper. - Text : visual // Atherosclerosis. - 2018.- Vol. 280.- P. 1-6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.11.013.

142. Luo, J.Y. Mutant DD genotype of NFKB1 gene is associated with the susceptibility and severity of coronary artery disease / J.Y. Luo, X.M. Li, Y. Zhou. - Text : visual // J Mol Cell Cardiol. - 2017.- Vol. 103.- P. 56-64. doi: 10.1016/j.yjmcc.2017.01.005.

143. Malik, S. Association Of Different Risk Factors In Prevalence Of Cerebral Infarction / S. Malik, A. Pervez, Z. Zainab. - Text : visual // J Ayub Med Coll Abbottabad. - 2018.- Vol. 30, № 3.- P. 405-407.7

144. Masafi, S. Effect of Stress, Depression and Type D Personality on Immune System in the Incidence of Coronary Artery Disease / S. Masafi, S.H. Saadat, K. Tehrani. - Text : visual // Open Access Maced J Med Sci. - 2018.- Vol. 6, № 8.- P. 1533-1544. doi: 10.3889/oamjms.-2018.-217. eCollection 2018 Aug 20.

145. Medina-Inojosa, J.R. Role of Stress and Psychosocial Determinants on Women's Cardiovascular Risk and Disease Development / J.R. Medina-Inojosa, S. Vinnakota, M. Garcia. - Text : visual // J Womens Health (Larchmt). - 2018.- Nov 20. doi: 10.1089/jwh.2018.7035.

146. Moise, N. Comparative Cost-Effectiveness of Conservative or Intensive Blood Pressure Treatment Guidelines in Adults Aged 35-74 Years: The Cardiovascular Disease Policy Model / N. Moise, C. Huang, A. Rodgers. - Text : visual // Hypertension. - 2016.- Vol.68, № 1.- P. 88-96. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06814.

147. Morici, N. Elderly ACS 2 Investigators. Clinical characteristics and one-year outcomes of elderly patients with ST-elevation or non-ST-elevation acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention / N. Morici, S. Savonitto, L.A. Ferri. - Text : visual // Am J Med. - 2018.- Nov 14.- P. pii: S0002-9343(18)31053-2. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.10.027.

148. Mozzini, C. Young smoker "ABCD" vascular assessment: a four-step ultrasound examination for detecting peripheral, extra and intra-cranial early arterial damage / C. Mozzini, A. Casadei, G. Roscia. - Text : visual // BMC Cardiovasc Disord. - 2016.- Vol. 16, № 1.- P. 147. doi: 10.1186/s12872-016-0318-z.

149. Napierała, M. Historical trends in prevalence of tobacco smoking among women / M. Napierała, E. Florek. - Text : visual // Przegl Lek. - 2015.- Vol. 72, № 3.- P. 155-7.

150. Njie, G.J. Community Preventive Services Task Force. Reducing Medication Costs to Prevent Cardiovascular Disease: A Community Guide Systematic Review / G.J. Njie, R.K. Finnie, S.D. Acharya. - Text : visual // *Prev Chronic Dis.* - 2015.- Vol. 12.- P. E208. doi: 10.5888/pcd12.150242.

151. Obrezan, A.G. Structural and Functional Characteristics of the Heart in Patients With "Constrictive", "Pseudo-Normal" and "Restrictive" Types of the Left Ventricular Diastolic Dysfunction / A.G. Obrezan, D.N. Perutskiy. - Text : visual // *Kardiologija.* - 2018.- Vol. 58, № 6.- P. 13-19.

152. Omboni, S. Efficacy Of Zofenopril Alone Or In Combination With Hydrochlorothiazide In Patients With Kidney Dysfunction / S. Omboni, C. Borghi. - Text : visual // *Curr Clin Pharmacol.* - 2018.- Oct 25. doi: 10.2174/1574884713666181025145404

153. Palacio, Rojas M. Dyslipidemia: Genetics, lipoprotein lipase and HindIII polymorphism / M. Palacio Rojas, C. Prieto, V. Bermúdez. - Text : visual // *Version 2. F1000Res.* - 2017.- Vol. 6.- P. 2073. doi: 10.12688/f1000research.12938.2

154. Patel, R.B. History of Atrial Fibrillation and Trajectory of Decongestion in Acute Heart Failure / R.B. Patel, M. Vaduganathan, A. Rikhi. - Text : visual // *JACC Heart Fail.* - 2018.- Oct 26.- P. pii: S2213-1779(18)30712-1. doi: 10.1016/j.jchf.2018.09.008.

155. Pipicz, M. Effects of Cardiovascular Risk Factors on Cardiac STAT3 / M. Pipicz, V. Demján, M. Sárközy. - Text : visual // *Int J Mol Sci.* - 2018.- Vol.19, № 11.- P. pii: E3572. doi: 10.3390/ijms19113572.

156. Puaschitz, N.G. Adherence to the Healthy Nordic Food Index and the incidence of acute myocardial infarction and mortality among patients with stable angina pectoris / N.G. Puaschitz, J. Assmus, E. Strand. - Text : visual // *J Hum Nutr Diet.* - 2018.- Aug 8. doi: 10.1111/jhn.12592.

157. Qiu, C. High-density lipoprotein cholesterol efflux capacity is inversely associated with cardiovascular risk: a systematic review and meta-

analysis / C. Qiu, X. Zhao, Q. Zhou. - Text : visual // *Lipids Health Dis.* - 2017.- Vol. 16, № 1.- P. 212. doi: 10.1186/s12944-017-0604-5. Review.

158. Raffetti, E. Polychlorinated biphenyls (PCBs) exposure and cardiovascular, endocrine and metabolic diseases: A population-based cohort study in a North Italian highly polluted area / E. Raffetti, F. Donato, F. Speziani. - Text : visual // *Environ Int.* - 2018.- Vol. 120.- P. 215-222. doi: 10.1016/j. envint. 2018.08.022. Epub 2018 Aug 10.

159. Ravnskov, U. Inborn coagulation factors are more important cardiovascular risk factors than high LDL-cholesterol in familial hypercholesterolemia / U. Ravnskov, M. de Lorgeril, M. Kendrick. - Text : visual // *Med Hypotheses.* - 2018.- Vol. 121.- P. 60-63. doi: 10.1016/j.mehy.2018.09.019.

160. Reddy, K.P. Impact of Cigarette Smoking and Smoking Cessation on Life Expectancy Among People With HIV: A US-Based Modeling Study / K.P. Reddy, R.A. Parker, E. Losina. - Text : visual // *J Infect Dis.* - 2016.- Vol. 214, № 11.- P. 1672-1681.

161. Ricci, C. Alcohol intake in relation to non-fatal and fatal coronary heart disease and stroke: EPIC-CVD case-cohort study / C. Ricci, A. Wood, D. Muller. - Text : visual // *BMJ.* - 2018.- Vol. 361.- P. k934. doi: 10.1136/bmj.k934.

162. Roerecke, M. Sex-Specific Associations Between Alcohol Consumption and Incidence of Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies / M. Roerecke, S.W. Tobe, J. Kaczorowski. - Text : visual // *J Am Heart Assoc.* - 2018.- Vol. 7, № 13.- P. pii: e008202. doi: 10.1161/JAHA.117.008202.

163. Romani, A.M. Effect of acute and prolonged alcohol administration on Mg(2+) homeostasis in cardiac cells / A.M. Romani. - Text : visual // *Alcohol.* - 2015.- Vol. 49, № 3.- P. 265-73. doi: 10.1016/j.alcohol. 2015. 02.002.

164. Ruiz-Tovar, J. C-reactive protein, fibrinogen, and procalcitonin levels as early markers of staple line leak after laparoscopic sleeve gastrectomy in morbidly obese patients within an Enhanced Recovery After Surgery (ERAS)

program / J. Ruiz-Tovar, J.L. Muñoz, J. Gonzalez. - Text : visual // Surg Endosc. - 2017.- Vol. 31, № 12.- P. 5283-5288. doi: 10.1007/s00464-017-5602-1.

165. Rye, K.A. Cardioprotective functions of HDLs / K.A. Rye, P.J. Barter. - Text : visual // J Lipid Res. - 2014.- Vol. 55, № 2.- P. 168-79. doi: 10.1194/jlr.R039297.

166. Schaich, A. Mental Health and Psychosocial Functioning Over the Lifespan of German Patients Undergoing Cardiac Catheterization for Coronary Artery Disease / A. Schaich, A.L. Westermair, M. Munz. - Text : visual // Front Psychiatry. - 2018.- Vol. 9.- P. 338. doi: 10.3389/fpsyt.2018.00338. eCollection 2018.

167. Schnabel, R.B. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study / R.B. Schnabel, X. Yin, P. Gona. - Text : visual // Lancet. - 2015.- Vol. 386(9989).- P. 154-62. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61774-8. Epub 2015 May 7.

168. Shabana, N.A. Genetic risk score (GRS) constructed from polymorphisms in the PON1, IL-6, ITGB3, and ALDH2 genes is associated with the risk of coronary artery disease in Pakistani subjects / N.A. Shabana, S. Ashiq, A. Ijaz. - Text : visual // Lipids Health Dis. - 2018.- Vol. 17, № 1.- P. 224. doi: 10.1186/s12944-018-0874-6.

169. Shinde, A.V. Fibroblasts in myocardial infarction: a role in inflammation and repair / A.V. Shinde, N.G. Frangogiannis. - Text : visual // J Mol Cell Cardiol. - 2014.- Vol. 70.- P. 74-82. doi: 10.1016/j.yjmcc.2013.11.015.

170. Shum, K. Simulating the impact of improved cardiovascular risk interventions on clinical and economic outcomes in Russia / K. Shum, P. Alperin, S. Shalnova. - Text : visual // PLoS One. - 2014.- Vol. 9, № 8.- P. e103280. doi: 10.1371/journal.pone.0103280.

171. Singh, S. Familial hypercholesterolemia--epidemiology, diagnosis, and screening / S. Singh, V. Bittner. - Text : visual // Curr Atheroscler Rep. - 2015.- Vol.17, № 2.- P. 482. doi: 10.1007/s11883-014-0482-5.

172. Son, J.S. Association of Blood Pressure Classification in Korean Young Adults According to the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines With Subsequent Cardiovascular Disease Events / J.S. Son, S. Choi, K. Kim. - Text : visual // JAMA. - 2018.- Vol. 320, № 17.- P. 1783-1792. doi: 10.1001/jama.2018.16501.

173. Sorino, N. Inverse association between mortality and estimated functional capacity in hypertensive male outpatients with established coronary artery disease / N. Sorino, C. Merlo, J. Myers. - Text : visual // G Ital Cardiol (Rome). - 2018.- Vol. 19, № 11.- P. 648-654. doi: 10.1714/3012.30112.

174. Swarowska, M. Hyperfibrinogenemia predicts long-term risk of death after ischemic stroke / M. Swarowska, A. Polczak, J. Pera. - Text : visual // J Thromb Thrombolysis. - 2014.- Vol. 38, № 4.- P. 517-21. doi: 10.1007/s11239-014-1122-1.

175. Swedberg, K. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study / K. Swedberg, F. Zannad, J.J. McMurray. - Text : visual // J Am Coll Cardiol.- 2012.- Vol.59.- P. 1598-1603.

176. Tam, J. Smoking and the Reduced Life Expectancy of Individuals With Serious Mental Illness / J. Tam, K.E. Warner, R. Meza. - Text : visual // Am J Prev Med. - 2016.- Vol. 51, № 6.- P. 958-966. doi: 10.1016/j.amepre.2016.06.007.

177. Teralı, K. The contribution of NOS3 variants to coronary artery disease: A combined genetic epidemiology and computational biochemistry perspective / K. Teralı, M.Ç. Ergören. - Text : visual // Int J Biol Macromol. - 2018.- Nov 14.- P. pii: S0141-8130(18)34926-2. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.11.128.

178. Toth, P.P. Triglyceride-rich lipoproteins as a causal factor for cardiovascular disease / P.P. Toth. - Text : visual // Vasc Health Risk Manag. - 2016.- Vol.12.- P. 171-83.

179. Tsai, C.T. Increased expression of mineralocorticoid receptor in human atrial fibrillation and a cellular model of atrial fibrillation / C.T. Tsai, F.T. Chiang, C.D. Tseng. - Text : visual // *J Am Coll Cardiol.*- 2010.- Vol. 55.- P. 758–770.

180. Tsai, C.T. Increased expression of mineralocorticoid receptor in human atrial fibrillation and a cellular model of atrial fibrillation / C.T. Tsai, F.T. Chiang, C.D. Tseng. - Text : visual // *J Am Coll Cardiol.*- 2010.- Vol. 55.- P. 758–770.

181. Turunen, S.P. Immunization with malondialdehyde-modified low-density lipoprotein (LDL) reduces atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice challenged with *Porphyromonas gingivalis* / S.P. Turunen, O. Kummu, C. Wang. - Text : visual // *Innate Immun.* - 2015.- Vol. 21, № 4.- P. 370-85. doi: 10.1177/1753425914542444.

182. Varbo, A. Remnant cholesterol as a cause of ischemic heart disease: evidence, definition, measurement, atherogenicity, high risk patients, and present and future treatment / A. Varbo, M. Benn, B.G. Nordestgaard. - Text: visual // *Pharmacol Ther.* - 2014.- Vol.141, № 3.- P. 358-67. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.11.008.

183. Verma A., Kalman J. M., Callans D. J. Treatment of Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. // *Circulation.* -2017-№135.-P.1547–1563

184. Verma K. P., Wong M. Atrial Fibrillation. // *AJGP VOL.* 48, №. 10.- P. 694-699.

185. Vidal, F. Association between apical periodontitis lesions and plas-matic levels of C-reactive protein, interleukin 6 and fibrinogen in hypertensive patients / F. Vidal, T.V. Fontes, T.V. Marques. - Text : visual // *Int Endod J.*- 2016.- Vol. 49, № 12.- P.1107-1115. doi: 10.1111/iej.12567.

186. Wang, T. Interplay between diet and genetic susceptibility in obesity and related traits / T. Wang, M. Xu, Y. Bi. - Text : visual // *Front Med.* - 2018.- Nov 9. doi: 10.1007/s11684-018-0648-6.

187. Wang, Y. Association between plasma CD36 levels and incident risk of coronary heart disease among Danish men and women / Y. Wang, J. Zhu, A. Handberg. - Text : visual // *Atherosclerosis*. - 2018.- Vol. 277.- P.163-168. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.-2018.08.045.
188. Wasmer K, Eckardt L, Breithardt G. Predisposing factors for atrial fibrillation in the elderly. // *J Geriatr Cardiol*. -2017-№14(3). -P.179-184.
189. Wei, J. Physical activity, sitting, and risk factors of cardiovascular disease: a cross-sectional analysis of the CARRS study / J. Wei, R.M. Anjana, S. Goenka. - Text : visual // *J Behav Med*. - 2018.- Nov 16. doi: 10.1007/s10865-018-9989-5.
190. White, P.C. Editorial: polymorphisms in CYP11B genes and 11-hydroxylase activity / P.C. White, W.E. Rainey. - Text : visual // *J Clin Endocrinol Metab*.- 2005.- Vol. 90.- P. 1252–1255.
191. Yeh, H.L. Association between Polymorphisms of Antioxidant Gene (MnSOD, CAT, and GPx1) and Risk of Coronary Artery Disease / H.L. Yeh, L.T. Kuo, F.C. Sung. - Text : visual // *Biomed Res Int*. - 2018.- Aug 26;2018:5086869.
192. You, S. Hyperfibrinogenemia is Significantly Associated with an Increased Risk of In-hospital Mortality in Acute Ischemic Stroke Patients / S. You, X. Yin, H. Liu. - Text : visual // *Curr Neurovasc Res*.- 2017.- Vol.14, № 3.- P. 242-249.
193. Zannad, F. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms / F. Zannad, J.J. McMurray, H. Krum // *N Engl J Med*.- 2011.- Vol. 364.- P. 11–21.
194. Zathar Z., Karunatileke A., Fawzy A. M., Lip Gregory Y. H. Atrial Fibrillation in Older People: Concepts and Controversies // *Frontiers in Medicine*. – 2019 – №6.-P.175
195. Zhang, M.J. A meta-analysis of the relationship between MTHFR gene A1298C polymorphism and the risk of adult stroke / M.J. Zhang, Z.C. Hu, Y.W. Yin. - Text : visual // *Cerebrovasc Dis*. - 2014.- Vol. 38, № 6.- P. 425-32.

196. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. // Clin Epidemiol. -2014-№6.-P.213–20.