

Ишемическая болезнь сердца с пограничными стенозами коронарных артерий. Клинические особенности. Соотношение паспортного и биологического возраста

Д.А. Яхонтов¹, Ю.О. Останина¹, А.П. Лыков²

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

²ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается основной причиной инвалидизации и смертности лиц трудоспособного возраста. Значительную часть пациентов со стабильной стенокардией составляют пациенты с пограничными (40–70 %) стенозами коронарных артерий.

Цель. Изучить факторы кардиоваскулярного риска и провести сравнительную оценку клинко-ангиографической картины и жесткости сосудистой стенки у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий в зависимости от соотношения биологического и паспортного возраста, а также определить уровень стойких метаболитов оксида азота (NO) – нитритов (NO₂).

Материалы и методы. Обследовано 40 больных стабильной стенокардией 1–3-го функционального класса (36 – мужчины) в возрасте 33–68 лет с пограничными стенозами коронарных артерий. Исходя из значений коэффициента «паспортный возраст/биологический возраст» (K), больные были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли пациенты с биологическим возрастом, превышающим паспортный ($K < 1.0$ [0.53; 0.98]), во 2-ю – с биологическим возрастом, равным или уступающим паспортному ($K \geq 1.0$ [1.1; 1.5], $p < 0.01$).

Результаты. Больные стабильной стенокардией с пограничными стенозами коронарных артерий представляют собой достаточно серьезную группу лиц в плане прогноза. Пациенты с повышенным сосудистым возрастом отличаются неблагоприятным течением заболевания и менее благоприятным кардиометаболическим профилем по сравнению с пациентами, у которых биологический возраст соответствовал паспортному. В то же время уровень стойких метаболитов оксида азота (NO) – нитритов (NO₂) в плазме не зависел от биологического возраста пациентов.

Заключение. Изучение сосудистого возраста и уровня стойких метаболитов оксида азота (NO) – нитритов (NO₂) у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий представляет большой интерес и требует дальнейшего исследования.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, пограничные стенозы коронарных артерий, паспортный возраст, биологический возраст, оксид азота.

Образец цитирования: Яхонтов Д.А., Останина Ю.О., Лыков А.П. Ишемическая болезнь сердца с пограничными стенозами коронарных артерий. Клинические особенности. Соотношение паспортного и биологического возраста // Journal of Siberian Medical Sciences. 2022;6(4):37-47. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-4-37-47

Coronary artery disease with intermediate coronary artery stenosis. Clinical peculiarities. The chronological age and biological age ratio

D.A. Yakhontov¹, Yu.O. Ostanina¹, A.P. Lykov²

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Introduction. Coronary artery disease (CAD) remains the main cause of disability and mortality among working-age people. A significant part of stable angina patients are patients with intermediate (40–70%) coronary artery stenosis.

Поступила в редакцию 02.07.2022
Прошла рецензирование 13.07.2022
Принята к публикации 02.08.2022

Автор, ответственный за переписку
Останина Юлия Олеговна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: julia679@yandex.ru

Received 02.07.2022
Revised 13.07.2022
Accepted 02.08.2022

Corresponding author
Yulia O. Ostanina: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: julia679@yandex.ru

A i m . To study cardiovascular risk factors and make a comparative assessment of the clinical angiographic picture and vascular stiffness in stable angina patients with intermediate coronary artery stenosis, depending on the chronological age / biological age ratio, as well as to determine the level of long-term metabolites of nitric oxide (NO) – nitrites (NO₂) .
M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . 40 stable angina class I–III patients (36 men) aged 33–68 years with intermediate coronary artery stenosis were examined. Depending on the values of the chronological age / biological age coefficient (K), the patients were divided into two groups. The 1st group included patients with a biological age exceeding the passport age ($K < 1.0$ [0.53; 0.98]), the 2nd group included patients with a biological age equal or inferior to the chronological age ($K \geq 1.0$ [1.1; 1.5], $p < 0.01$).

R e s u l t s . Stable angina patients with intermediate coronary artery stenosis represent a rather challenging group of people in terms of prognosis. Patients with increased biological age are characterized by an unfavorable course of the disease and a less favorable cardiometabolic profile compared to patients whose biological age corresponded to the chronological one. At the same time, the level of long-term metabolites of nitric oxide (NO) – nitrites (NO₂) in plasma did not depend on the biological age of patients.

C o n c l u s i o n . The study of the biological age and level of long-term metabolites of nitric oxide (NO) – nitrites (NO₂) in stable CAD patients with intermediate coronary artery stenosis is of great interest and requires further research.

Keywords: coronary artery disease, intermediate coronary artery stenosis, chronological age, biological age, nitric oxide.

Citation example: Yakhontov D.A., Ostanina Yu.O., Lykov A.P. Coronary artery disease with intermediate coronary artery stenosis. Clinical peculiarities. The chronological age and biological age ratio. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2022;6(4):37-47. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-4-37-47

ВВЕДЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), несмотря на активное развитие медикаментозных и хирургических методов лечения, остается основной причиной инвалидизации и смертности лиц трудоспособного возраста [1]. Несмотря на то, что тяжесть течения ИБС, как правило, ассоциирована с гемодинамически значимым поражением коронарных артерий (КА), с достаточно большой частотой при ангиографическом обследовании диагностируется пограничное поражение КА (40–70 %). Ведение пациентов с подобными ангиографическими характеристиками продолжает оставаться дилеммой для кардиологов в плане предпочтения медикаментозного лечения либо в отдельных случаях хирургической реваскуляризации [2].

Частое несовпадение тяжелой клинической картины ИБС, вплоть до развития инфаркта миокарда с пограничным поражением коронарных артерий, уже более полувека является предметом повышенного интереса кардиологов [3]. Безусловно, больные ИБС с пограничными стенозами КА представляют собой неоднородную группу. Тяжесть течения заболевания определяется количеством кардиоваскулярных факторов риска (возраст, пол, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия (ДЛП), ожирение, курение, нарушения углеводного обмена), а также возрастом манифестации ИБС, наличием инфаркта миокарда или острого коронарного синдрома (ОКС) в анамнезе, характером поражения коро-

INTRODUCTION

Coronary artery disease (CAD), despite the active development of medical and surgical methods of treatment, remains the main cause of disability and death in working-age people [1]. Despite the severity of CAD is usually associated with a hemodynamically significant lesion of the coronary arteries (CA), an intermediate lesion of the CA (40–70%) is diagnosed with a fairly high frequency during angiography. The management of patients with such angiographic characteristics continues to be a dilemma for cardiologists in terms of preference for medical treatment or, in some cases, surgical revascularization [2].

The frequent discrepancy between the severe clinical picture of CAD, up to the development of myocardial infarction with intermediate coronary artery disease, has been the subject of an intense interest of cardiologists for more than half a century [3]. Undoubtedly, CAD patients with intermediate coronary artery stenosis represent a heterogeneous group. The severity of the disease is determined by the number of cardiovascular risk factors (age, gender, arterial hypertension (AH), dyslipidemia (DLP), obesity, smoking, disorders of carbohydrate metabolism), as well as the age of CAD onset, presence of myocardial infarction or acute coronary syndrome (ACS) in a history, the nature of the coronary lesion according to coronary angiography [4–6].

It is known that atherosclerosis affects the elastic properties of arteries, which is accompanied by an increase in their stiffness and the pulse wave velocity

нарного русла по данным коронароангиографии [4–6].

Известно, что при атеросклерозе страдают эластические свойства артерий, что сопровождается повышением их жесткости и увеличением скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), что может вызывать повышение пред- и постнагрузки на левый желудочек, артериального давления (АД) и увеличение потребности миокарда в кислороде. Сегодня измерение СРПВ, согласно положениям European Best Practice Guidelines, является общепринятым и достаточно простым неинвазивным методом определения жесткости артериальной стенки и косвенным методом выявления кальцификации артерий [1]. Кроме этого, измерение СРПВ расценивается как один из простых и дешевых методов оценки сердечно-сосудистой кальцификации, а увеличение СРПВ предлагается рассматривать как признак субклинического коронарного атеросклероза [7]. В рамках Роттердамского исследования у 2835 практически здоровых людей было установлено, что риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) увеличивался с возрастанием СРПВ, в то же время СРПВ является независимым предиктором ИБС и инсультов у практически здоровых людей. Показано, что жесткость сосудистой стенки зависит от возраста, уровня АД, курения, массы тела, гиперхолестеринемии и других модифицируемых и немодифицируемых факторов риска [7]. По мере увеличения СРПВ линейно возрастает кардиоваскулярный риск (КВР), в особенности при уровне СРПВ выше 12 м/с, что считается пороговым значением согласно Европейским рекомендациям по АГ 2018 г. [8]. Увеличение СРПВ более 12 м/с ассоциировано с 50% повышением риска сердечно-сосудистых событий, а более 13 м/с – с 10-летней смертностью больных АГ [9]. Повышение СРПВ тесно взаимосвязано с процессом старения и является одним из маркеров так называемого синдрома раннего сосудистого старения (Early Vascular Ageing – EVA-syndrome). При этом характерным клиническим проявлением данного состояния является ранняя манифестация АГ и ИБС [10, 11]. Однако, учитывая то, что метод определения СРПВ зависит от уровня АД, что ограничивает его клиническое использование, в последние годы стал широко использоваться такой показатель, как Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ), не имеющий подобных ограничений и позволяющий оценивать аорту на всем ее протяжении [8]. Показано, что повышение СЛСИ

(PWV), which can cause an elevation of pre- and afterload on the left ventricle, blood pressure (BP) and an increase in myocardial oxygen demand. Today, the measuring of PWV, according to the European Best Practice Guidelines, is a commonly accepted and simple non-invasive method for determining arterial stiffness and an indirect method for detecting arterial calcification [1]. In addition, the measuring of PWV is regarded as one of the simplest and most inexpensive methods for assessing cardiovascular calcification; while an increase in PWV is proposed to be considered as a sign of subclinical coronary atherosclerosis [7]. The Rotterdam Study of 2835 apparently healthy people found that the risk of cardiovascular disease (CVD) increased with the PWV rise, with the PWV being an independent predictor of CAD and stroke in apparently healthy people. It has been shown that the stiffness of the vascular wall depends on age, BP level, smoking, body weight, hypercholesterolemia, and other modifiable and non-modifiable risk factors [7]. As PWV increases, cardiovascular risk (CVR) increases linearly, especially when the PWV level is above 12 m/s, which is considered the threshold value according to the 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of AH [8]. A PWV increase of more than 12 m/s is associated with a 50% increase in the risk of cardiovascular events, and above 13 m/s is associated with a 10-year mortality in hypertensive patients [9]. An increase in PWV is closely related to the aging process and is one of the markers of the so-called early vascular aging syndrome (EVA-syndrome). At the same time, the characteristic clinical aspects of this condition is the early manifestation of AH and CAD [10, 11].

However, taking into account that the method for PWV measuring depends on a BP level, which limits its clinical use, in recent years such an indicator as the cardio-ankle vascular index (CAVI) has become widely used – it is free from similar limitations, and allows to assess the aorta throughout its total length [8]. It has been shown that the increase in CAVI is directly associated with the age, BP, history of diabetes mellitus (DM), hereditary taint, obesity, DLP. There is convincing evidence that CAVI is a marker of the systemic atherosclerotic process and a criterion for its progression. There are works indicating the association between an increase in CAVI and coronary artery lesions in CAD patients, but without a clear dependence on the hemodynamic significance of the involved arteries [8, 12].

One of the most important factors of human aging is the biological age of blood vessels, since in aging there is an increase in the stiffness of the arte-

напрямую связано с возрастом, АД, наличием сахарного диабета (СД), отягощенной наследственностью, ожирением, ДЛП. Есть убедительные данные о том, что СЛСИ является маркером системного атеросклеротического процесса и критерием его прогрессирования. Имеются работы, свидетельствующие о взаимосвязи увеличения СЛСИ с поражением КА у больных ИБС, однако без четкой зависимости от гемодинамической значимости пораженных артерий [8, 12].

Одним из важнейших факторов старения человека является биологический возраст сосудов, поскольку с возрастом происходит повышение «жесткости» артериальной стенки из-за изменений соотношения эластина и коллагена, уменьшается эластичность сосудов и нарушается функция эндотелия [8, 13]. Поэтому соответствие возраста пациента и состояния артерий прослеживается не всегда, и фактором риска сердечно-сосудистой патологии является не столько реальный возраст пациента, сколько «возраст» его сосудистой системы. На сосудистый возраст, помимо возраста хронологического, могут влиять показатели артериального давления, гликемии, ожирение, гиперлипидемии, нарушения микроциркуляции. Сосудистый (сердечный, биологический) возраст является эквивалентом хронологического возраста «идеального» пациента с таким же уровнем риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), как и у обследуемого, но в отсутствие у него модифицируемых факторов риска (ФР) [14]. Понятие «сосудистый возраст» более удобно в общении с пациентами, которые придают ему большее значение, чем риску по шкале SCORE. Более высокие цифры сосудистого возраста по сравнению с паспортным позволяют предположить наличие синдрома раннего сосудистого старения, о котором упоминалось выше. Высокая значимость оценки сосудистого возраста связана с необходимостью более точной оценки структурных и функциональных изменений сосудов, внутренних органов и организма в целом [8, 13].

Сосудистый (биологический) возраст может быть выше паспортного или равным ему, а в отдельных случаях даже ниже (феномен здорового старения). Сосудистый возраст определяется по оценке значений CAVI [8]. Преобладание биологического возраста сосудов над паспортным, безусловно, является маркером сосудистого старения. Однако до настоящего времени не определены критерии оценки взаимоотношения паспортного и сосудистого возраста. Так, отдельные авторы предлагают считать сосудистый воз-

раст из-за изменений в эластине и коллагене, эластичность кровеносных сосудов снижается, и функция эндотелия нарушается [8, 13]. Поэтому, соответствие возраста пациента и состояния его артерий не всегда прослеживается, а фактором риска сердечно-сосудистой патологии является не столько хронологический возраст, сколько возраст его сосудов. Возраст сосудов, помимо хронологического, может быть изменен давлением, гликемией, ожирением, гиперлипидемией, нарушениями микроциркуляции. Возраст сосудов (сердечный, биологический) является эквивалентом хронологического возраста модели пациента с тем же уровнем риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), как и у обследуемого, но в отсутствие модифицируемых факторов риска (ФР) [14]. Понятие сосудистого возраста более удобно в общении с пациентами, которые придают ему большее значение, чем риску по шкале SCORE. Более высокие цифры сосудистого возраста по сравнению с хронологическим возрастом предполагают наличие раннего синдрома старения сосудов, о котором упоминалось выше. Высокая значимость оценки сосудистого возраста связана с необходимостью более точной оценки структурных и функциональных изменений кровеносных сосудов, внутренних органов и организма в целом [8, 13].

Возраст сосудов (биологический) может быть выше хронологического или равным ему, а в некоторых случаях даже ниже (феномен здорового старения). Возраст сосудов определяется по оценке значений CAVI [8]. Преобладание биологического возраста сосудов над хронологическим, безусловно, является маркером старения сосудов. Однако до настоящего времени не определены критерии оценки соотношения хронологического и сосудистого возраста. Так, некоторые авторы предлагают считать возраст сосудов

дисфункцией эндотелия, включая нарушения метаболизма оксида азота (NO), является важным патогенетическим компонентом АГ, ИБС, атеросклероза, и многих других заболеваний. Основной путь метаболизма NO осуществляется за счет реакций с гемоглобином, в результате NO превращается в свои конечные метаболиты – нитрит (NO_2^-) и нитрат (NO_3^-) ионы. Нитрит-анионы количественно определяются в биологических жидкостях, включая клинические исследования, включая кардиологические [16]. Результаты исследований, касающиеся определения уровня и корреля-

раст повышенным в том случае, если он превышает паспортный более чем на 4 года [15]. Нами для оценки взаимоотношения паспортного и сосудистого возраста предложено определение коэффициента «паспортный возраст/сосудистый возраст», значения которого менее единицы свидетельствуют о преобладании сосудистого возраста над паспортным и могут служить маркером сосудистого старения.

Дисфункция эндотелия сосудов, в том числе и нарушение секреции оксида азота (NO), является важным патогенетическим компонентом АГ, ИБС, атеросклероза и многих других заболеваний. Основной путь метаболизма NO осуществляется с помощью реакций с гемопротеином, в результате которых NO превращается в свои конечные метаболиты – ионы нитрита (NO_2^-) и нитрата (NO_3^-). Количественное определение нитрит-анионов в биологических жидкостях получило широкое распространение в биологических и клинических работах, в том числе кардиологического профиля [16]. Неоднозначны результаты исследований, касающихся определения уровня и корреляций продуктов метаболизма NO при стабильной ИБС. Так, повышение уровня метаболитов NO при гиперхолестеринемии связывают с ингибирующим действием NO при окислении липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Поэтому концентрация NO может увеличиваться соответственно интенсивности свободнорадикального окисления ЛПНП. При АГ усиление системного синтеза NO связано с повышением активности не вырабатывающейся в норме iNOS в клетках гладкой мускулатуры сосудов и макрофагов под действием цитокинов [17].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить факторы кардиоваскулярного риска и провести сравнительную оценку клинико-ангиографической картины и жесткости сосудистой стенки у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий в зависимости от соотношения биологического и паспортного возраста, а также определить уровень стойких метаболитов оксида азота (NO) – нитритов (NO_2^-).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 40 больных стабильной стенокардией функционального класса (ФК) 1–3 (36 – мужчины, средний возраст больных – 53.1 [44.7; 57.1]) года с пограничными (40–70 %) стенозами коронарных артерий и средней давностью ише-

тий NO метаболитов в стабильной CAD являются неоднозначными. Таким образом, повышение уровня NO метаболитов при гиперхолестеринемии связано с ингибирующим действием NO на окисление липопротеидов низкой плотности (LDL). Поэтому, концентрация NO может повышаться в зависимости от интенсивности окисления LDL свободными радикалами. При АГ, повышение синтеза NO связано с повышением активности iNOS, которая не вырабатывается в норме в клетках гладкой мускулатуры сосудов и макрофагах под действием цитокинов [17].

AIM OF THE RESEARCH

To study cardiovascular risk factors and carry out a comparative assessment of the clinical and angiographic picture and vascular stiffness in stable CAD patients with intermediate coronary artery stenosis, depending on the biological age and chronological age ratio, as well as to determine the level of long-term metabolites of nitric oxide (NO) – nitrites (NO_2^-).

MATERIALS AND METHODS

We examined 40 patients with class I–III stable angina (36 men, the mean age of patients is 53.1 [44.7; 57.1] years) with intermediate (40–70%) stenoses of coronary arteries and the mean ischemic history duration of 24 [7; 47] months. Criteria for inclusion into the study: grade 1–2 AH, follow-up by a cardiologist or therapist for at least 6 months, drug therapy for CAD, AH and, if necessary, diabetes mellitus. Exclusion criteria: ACS less than 6 months ago, CA stenosis more than 70% according to coronary angiography (CAG), coronary artery surgery, oncological, autoimmune and chronic somatic diseases in the acute stage, highly infectious diseases and mental illness, familial hypercholesterolemia. Coronary angiography was performed on an INNOVA 3100 (USA) angiography system. Cardio-ankle vascular index and the biological age were assessed using a VaSera VS-1500N sphygmomanometer (FUKUDA DENSHI, Japan). Next, the chronological age / biological age coefficient was calculated, based on the values of which the patients were divided into two groups. Group 1 included patients with a biological age exceeding the chronological one ($K < 1.0$ [0.53; 0.98]); group 2 included patients with a biological age equal or inferior to the chronological one ($K \geq 1.0$; [1.1; 1.5]).

The level of long-term metabolites of nitric oxide (NO) – nitrites (NO_2^-) in plasma of patients was measured spectrophotometrically ($\lambda = 540 \text{ nm}$) using the Griess reagent. To determine the levels of NO_2^- , a calibration curve was built using 1 mM sodium nitrite

мического анамнеза 24 [7; 47] мес. Критерии включения в исследование: АГ степени 1–2, наблюдение кардиологом или терапевтом не менее 6 мес, медикаментозная терапия по поводу ИБС, АГ и при необходимости сахарного диабета. Критерии исключения: ОКС давностью менее 6 мес, стеноз КА более 70 % по данным коронарной ангиографии (КАГ), оперативное вмешательство на коронарных артериях, онкологические аутоиммунные и хронические соматические заболевания в стадии обострения, острые инфекционные и психические заболевания, семейная гиперхолестеринемия. Коронароангиография проводилась на ангиографическом аппарате INNOVA 3100 (США). Показатели сердечно-сосудистого индекса и биологического возраста оценивались с использованием сфигмоманометра VaSera VS-1500N (FUKUDA DENSHI, Япония). Далее вычислялся коэффициент «паспортный возраст/сосудистый возраст», исходя из значений которого больные были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли пациенты с биологическим возрастом, превышающим паспортный ($K < 1.0$ [0.53; 0.98]); во 2-ю – с биологическим возрастом, равным или уступающим паспортному ($K \geq 1.0$; [1.1; 1.5]).

Уровень стойких метаболитов оксида азота (NO) – нитритов (NO_2) в плазме больных определяли спектрофотометрически ($\lambda = 540$ нм) с использованием реактива Грисса. Для определения уровней NO_2 строили калибровочную кривую с использованием 1 мМ нитрита натрия (Merck, США), результаты выражали в мкМ/мл. В качестве контроля проводилось определение уровня стойких метаболитов оксида азота (NO) – нитритов (NO_2) у 14 здоровых лиц в возрасте 30–50 лет.

Все статистические расчеты проводились в программе RStudio (version 0.99.879 – ©2009–2016 RStudio, Inc., USA, 250 Northern Ave, Boston, MA 02210) на языке R (R Development Core Team (2015). R: A language and environment for statistical computing. R: Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL: <https://www.R-project.org/>). Для сравнения показателей между группами использовался непараметрический *U*-критерий Манна – Уитни. Дескриптивные характеристики представлены в виде медианы [первый квартиль; третий квартиль] для числовых данных, процентов [нижняя граница – 95% доверительный интервал (ДИ); верхняя граница – 95% ДИ] для категориальных данных с вычислением границ ДИ по формуле Вильсона. Для статистической проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений в сравнивае-

(Merck, USA), the results were expressed in $\mu\text{M}/\text{ml}$. As a control, the level of long-term metabolites of nitric oxide (NO) – nitrites (NO_2) was determined in 14 healthy individuals aged 30–50 years.

All statistical calculations were carried out in the RStudio software (version 0.99.879 – ©2009–2016 RStudio, Inc., USA, 250 Northern Ave, Boston, MA 02210) in the R language (R Development Core Team (2015). R: A language and environment for statistical computing, R: Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, URL: <https://www.R-project.org/>). The nonparametric Mann-Whitney *U*-test was used to compare values between groups. Descriptive characteristics are presented as a median [first quartile; third quartile] for numerical data, percent [lower limit 95% confidence interval (CI); upper limit 95% CI] for categorical data with calculation of CI limits using the Wilson formula. For statistical checking of hypotheses of equality of the numerical characteristics of sampling distributions in the compared groups, the unpaired Mann-Whitney *U*-test was used, the distribution bias was calculated with the construction of a 95% confidence interval for the bias. The two-sided Fisher's exact test was used to compare binary and categorical indicators. Statistical hypotheses were tested at the critical significance level $p = 0.05$, i.e. the difference was considered statistically significant if $p < 0.05$. The lower limit of evidentiary power was taken equal to 80%.

RESULTS

According to the majority of clinical and anamnestic parameters, patients of both groups did not differ significantly, except for a higher frequency of the early onset (before 45 years of age) of AH and CAD in the group of patients with increased biological age (Table 1).

Comparison of lipid metabolism parameters with CAVI values also revealed a more unfavorable picture in patients of the 1st group, which were characterized by higher triglyceride levels, slightly higher frequency of DLP, and higher CAVI values (Table 2).

The level of long-term metabolites of nitric oxide in plasma in both groups of patients was 26.8 [21.57; 32.83] $\mu\text{M}/\text{ml}$, not differing in individuals with high and normal biological age, but significantly exceeding that in the control group (12.5 [9.34; 15.21] $\mu\text{M}/\text{ml}$). Finally, there were no significant differences between the groups in the nature of angiographic changes: the number of patients with single, two- and multivessel coronary artery disease did not differ significantly (Fig. 1).

мых группах использовался непарный *U*-критерий Манна – Уитни, производился расчет смещения распределений с построением 95% доверительного интервала для смещения. Для сравнения бинарных и категориальных показателей применялся точный двусторонний критерий Фишера. Проверку статистических гипотез проводили при критическом уровне значимости $p = 0.05$, т.е. различие считали статистически значимым, если $p < 0.05$. Нижнюю границу доказательной мощности брали равной 80 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По большинству клинико-anamnestических показателей больные обеих групп значимо не различались за исключением большей частоты дебюта в молодом (до 45 лет) возрасте АГ и ИБС в группе пациентов с повышенным сосудистым возрастом (табл. 1).

DISCUSSION

Stable angina patients with intermediate coronary artery stenosis represent a fairly challenging group of people in terms of prognosis. Despite the absence of obstructive lesion of coronary vessels, the risk of cardiovascular complications is due to almost 100% presence of hypertension with a predominance of the hypertensive history duration over the duration of the ischemic one, as well as such cardiometabolic signs as a high BMI, high frequency of DLP and obesity.

The predominance of the vascular age over the chronological age reflects more pronounced, and possibly earlier, aging processes, accompanied by a loss of vascular elasticity and increase in stiffness of vessels. In this regard, the proposed chronological age and vascular age ratio at < 1.0 may indicate an increase in a vascular (biological) age, and be the basis for identifying the corresponding phenotype of patients.

Таблица 1. Клинико-anamnestические показатели у больных ИБС в зависимости от соотношения паспортного и биологического возраста

Table 1. Clinical and anamnestic parameters in CAD patients depending on the chronological and biological age ratio

Показатель Parameter	1-я группа (преобладание сосудистого возраста над паспортным; $K < 1.0$) Group 1 (predominance of the biological age over the chronological age; $K < 1.0$) $n = 21$	2-я группа (сосудистый возраст равен либо уступает паспортному; $K \geq 1.0$) Group 2 (biological age is equal or inferior to the chronological age; $K \geq 1.0$) $n = 19$	p
Коэффициент «паспортный возраст/сосудистый возраст» Chronological age / biological age coefficient	0.82 [0.53; 0.98]	1.40 [1.02; 1.61]	< 0.01
Мужчины / Male patients	19 (90.5 % [78.3 %; 96.3 %])	17 (89.5 % [75.4 %; 94.3 %])	> 0.05
Возраст, лет / Age, years	53.0 [46.5; 55.0]	51.2 [44.3; 56.2]	> 0.05
Давность ишемического анамнеза, лет Duration of CAD, years	1.9 [1.5; 2.3]	1.8 [1.4; 2.4]	> 0.05
Давность гипертонического анамнеза, лет Duration of AH, years	5.1 [4.7; 6.1]	4.9 [4.1; 6.8]	> 0.05
Семейный анамнез ИБС Family history of CAD	19 (90.5 % [78.1 %; 95.3 %])	18 (94.7 % [82.4 %; 97.3 %])	> 0.05
Дебют АГ до 45 лет AH onset under 45 years	9 (42.9 % [34.3 %; 56.2 %])	1 (5.3 % [4.1 %; 5.9 %])	< 0.01
Дебют ИБС до 45 лет CAD onset under 45 years	7 (33.3 % [28.4 %; 44.1 %])	1 (5.3 % [4.1 %; 6.2 %])	< 0.01
Курение / Smoking	16 (76.2 % [64.3 %; 82.4 %])	15 (78.9 % [64.3 %; 88.2 %])	> 0.05
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	31.6 [29.5 %; 39.6 %]	31.0 [30.2 %; 37.4 %]	> 0.05
Инфаркт миокарда в анамнезе Myocardial infarction history	4 (21.1 % [18.2 %; 26.1 %])	2 (10.5 % [4.3 %; 16.1 %])	> 0.05
Ожирение / Obesity	10 (47.6 % [34.5 %; 58.2 %])	9 (47.4 % [34.2 %; 57.4 %])	> 0.05
Сахарный диабет Diabetes mellitus	4 (21.1 % [16.3 %; 26.3 %])	1 (5.3 % [3.2 %; 7.1 %])	> 0.05

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертензия.

Note. CAD – coronary artery disease; AH – arterial hypertension.

Таблица 2. Показатели липидного обмена и СЛСИ у обследованных больных
Table 2. Parameters of lipid metabolism and CAVI in the examined patients

Показатель / Parameter	1-я группа / Group 1	2-я группа / Group 2	p
ХС ЛПНП, ммоль/л LDL cholesterol, mmol/l	3.5 [2.8; 5.1]	3.2 [2.4; 4.8]	>0.05
ХС ЛПВП, ммоль/л HDL cholesterol, mmol/l	1.47 [0.84; 1.9]	1.40 [0.82; 1.9]	>0.05
ТГ, ммоль/л TG, mmol/l	2.3 [0.9; 3.2]	1.4 [0.53; 2.4]	0.01
Число больных с ДЛП Number of patients with DLP	21 (100.0 %)	17 (89.5 % [78.3 %; 94.3 %])	>0.05
СЛСИ / CAVI	8.6 [8.1; 9.8]	7.2 [6.4; 8.7]	0.01

Примечание. ХС ЛПНП и ЛПВП – холестерин липопротеидов низкой и высокой плотности соответственно; ТГ – триглицериды; ДЛП – дислипидемия; СЛСИ – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс.

Note. LDL and HDL – low and high density lipoprotein, respectively; TG – triglycerides; DLP – dyslipidemia; CAVI – cardio-ankle vascular index.

Сопоставление показателей липидного обмена с показателями СЛСИ также выявило более неблагоприятную картину у пациентов 1-й группы, отличавшихся более высокими значениями триглицеридов, несколько большей частотой ДЛП и более высокими значениями СЛСИ (табл. 2).

Уровень стойких метаболитов оксида азота в плазме в обеих группах пациентов составил 26.8 [21.57; 32.83] мкМ/мл, не различаясь у лиц с высоким и нормальным биологическим возрастом, но значительно превышая таковую в контрольной группе (12.5 [9.34; 15.21] мкМ/мл). Наконец, не было выявлено значимых различий между группами в характере ангиографических изменений: практически не различалось количество больных с одно-, двух- и многососудистым поражением коронарного русла (рис. 1).

Stable angina patients with increased vascular age are characterized by an unfavorable course of the disease and a less favorable cardiometabolic profile compared to patients whose biological age corresponded correlated with the passport one. Thus, an increased vascular age, more often goes hand in hand with the history of myocardial infarction, CAD and AH onset at an early age (before 45 years), more common diabetes mellitus, significantly higher values of triglycerides and higher stiffness of the vascular wall, determined by the CAVI index.

Increased levels of long-term nitric oxide metabolites in plasma were determined in the majority of patients with intermediate coronary artery stenosis and did not depend on the biological age, which may indicate early endothelial dysfunction. The influence of other, including social and behavioral factors, as well as comorbidity, on a vascular age requires further study.

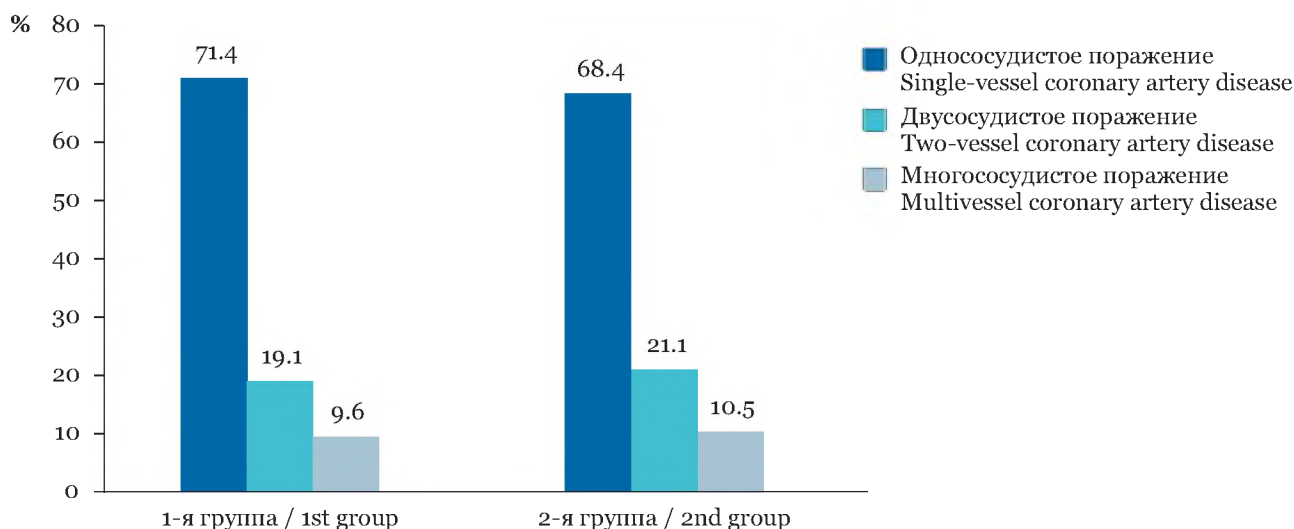


Рис. 1. Характер поражения коронарного русла у обследованных больных
Fig. 1. The nature of coronary artery disease in the examined patients

ОБСУЖДЕНИЕ

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

Преобладание сосудистого возраста над паспортным отражает более выраженные, а возможно, и более ранние процессы старения, сопровождающиеся потерей эластичности и нарастанием жесткости сосудов. В этом отношении предложенный нами коэффициент для определения отношения паспортного возраста к сосудистому при его значениях менее 1.0 может свидетельствовать о повышении сосудистого (биологического) возраста и быть основой для выделения соответствующего фенотипа пациентов.

Пациенты со стабильной стенокардией с повышенным сосудистым возрастом отличаются неблагоприятным течением заболевания и менее благоприятным кардиометаболическим профилем по сравнению с пациентами, у которых биологический возраст соответствовал паспортному. Так, при повышенном сосудистом возрасте чаще был инфаркт миокарда в анамнезе, чаще ИБС и АГ дебютировали в молодом (до 45 лет) возрасте, чаще встречался сахарный диабет, были значимо более высокие значения триглицеридов и более высокая жесткость сосудистой стенки, определявшаяся по показателю СЛСИ.

Повышенное содержание стойких метаболитов оксида азота в плазме определялось у большинства пациентов с пограничными стенозами коронарных артерий и не зависело от биологического возраста, что может свидетельствовать о ранних нарушениях функции эндотелия. Влияние других, в том числе социальных и поведенческих факторов, а также коморбидной патологии на уровень сосудистого возраста требует дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. Больные стабильной ИБС с пограничными (40–70 %) стенозами коронарных артерий пред-

CONCLUSION

The study allows us to draw the following conclusions:

1. Stable CAD patients with intermediate (40–70%) coronary artery stenosis represent a challenging cohort in terms of prognosis, due to a long history of hypertension and pronounced cardiometabolic associations.

2. The use of the chronological age / vascular age coefficient proposed by us to assess the relationship between chronological and vascular age, based on the ratio of right and left CAVI, can simplify the selection of a subgroup of individuals with increased biological (vascular) age.

3. Stable angina patients with increased vascular age ($K < 1.0$) are characterized by more unfavorable course of the disease and more unfavorable cardiometabolic profile compared with patients whose vascular age correlates with the chronological one. Compared with patients whose biological age was in accord with the chronological one, they more often had a history of myocardial infarction, CAD and AH onset at an early age, more common diabetes mellitus, significantly higher values of triglycerides and higher vascular stiffness, determined by CAVI.

4. An increase in the level of long-term nitric oxide metabolites in plasma, which is an early marker of endothelial dysfunction, does not depend on biological age of stable CAD patients with intermediate coronary artery stenosis.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

ставляют собой серьезный в прогностическом плане контингент вследствие длительного гипертонического анамнеза и выраженных кардиометаболических ассоциаций.

2. Использование для оценки взаимоотношения паспортного и сосудистого возраста предложенного нами коэффициента «паспортный возраст/сосудистый возраст», основанного на соотношении правого и левого СЛСИ, может упростить выделение подгруппы лиц с повышенным биологическим (сосудистым) возрастом.

3. Больные стабильной стенокардией с повышенным сосудистым возрастом ($K < 1.0$) характеризуются более неблагоприятным течением заболевания и более неблагоприятным кардиометаболическим профилем по сравнению с больными, у которых сосудистый возраст соответствует паспортному. По сравнению с пациен-

тами, у которых биологический возраст соответствовал паспортному, у них чаще был инфаркт миокарда в анамнезе, чаще ИБС и АГ дебютировали в молодом возрасте, чаще встречался сахарный диабет, были значимо более высокие значения триглицеридов и более высокая жесткость сосудистой стенки, определявшаяся по показателю СЛСИ.

4. Повышение уровня стойких метаболитов оксида азота в плазме, являющееся ранним маркером эндотелиальной дисфункции, не зависит от биологического возраста больных стабильной ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 2019 Рекомендации ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома // Рос. кардиол. журн. 2020;25(2):119-182. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-2-3757.
2. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018 // Рос. кардиол. журн. 2019;24(8):151-226. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-8-151-226.
3. Gray C.R., Hoffman H.A., Hammond W.S., Miller K.L., Oseasohn R.O. Correlation of arteriographic and pathologic findings in the coronary arteries in man // *Circulation*. 1962;26:494-499.
4. Bai M.F., Wang X. Risk factors associated with coronary heart disease in women: a systematic review // *Herz*. 2020;45(1):52-57. DOI: 10.1007/s00059-019-4835-2.
5. Menotti A., Puddu P.E. Epidemiology of heart disease of uncertain etiology: a population study and review of the problem // *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(10):687. DOI: 10.3390/medicina55100687.
6. de Azevedo D.F.C., Lima E.G., Ribeiro M. de O.L., Linhares Filho J.P.P., Serrano Júnior C.V. Critical analysis of the classic indications for myocardial revascularization // *Rev. Assoc. Med. Bras.* (1992). 2019;65(3):319-325.
7. Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(2):4-19.
8. 2018 ЕОК/ЕОАГ Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией // Рос. кардиол. журн. 2018;23(12):143-228.
9. Sehestedt T., Jeppesen J., Hansen T.W. et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE // *Eur. Heart J.* 2010;31(7):883-891. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp546.
10. Яхонтов Д.А., Останина Ю.О. Синдром раннего сосудистого старения у больных артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца молодого и среднего возраста // Мед. алфавит. 2018;1(3):33-36.
11. Нильсон П.М., Яхонтов Д.А., Останина Ю.О. Раннее сосудистое старение. Современное состояние проблемы (обзор) // Сиб. науч. мед. журн. 2016;36(5):6-13.
12. Сумин А.Н., Карпович А.В., Барбараш О.Л. Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс у больных ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с распространенностью коронарного и периферического атеросклероза // Рос. кардиол. журн. 2012;17(2):27-33.

REFERENCES

1. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(2):119-182. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-2-3757. (In Russ.)
2. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(8):151-226. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-8-151-226. (In Russ.)
3. Gray C.R., Hoffman H.A., Hammond W.S., Miller K.L., Oseasohn R.O. Correlation of arteriographic and pathologic findings in the coronary arteries in man. *Circulation*. 1962;26:494-499.
4. Bai M.F., Wang X. Risk factors associated with coronary heart disease in women: a systematic review. *Herz*. 2020;45(1):52-57. DOI: 10.1007/s00059-019-4835-2.
5. Menotti A., Puddu P.E. Epidemiology of heart disease of uncertain etiology: a population study and review of the problem. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(10):687. DOI: 10.3390/medicina55100687.
6. de Azevedo D.F.C., Lima E.G., Ribeiro M. de O.L., Linhares Filho J.P.P., Serrano Júnior C.V. Critical analysis of the classic indications for myocardial revascularization. *Rev. Assoc. Med. Bras.* (1992). 2019;65(3):319-325.
7. Vasyuk Yu.A., Ivanova S.V., Shkolnik E.L. et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):4-19. (In Russ.)
8. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(12):143-228. (In Russ.)
9. Sehestedt T., Jeppesen J., Hansen T.W. et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur. Heart J.* 2010;31(7):883-891. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp546.
10. Yakhontov D.A., Ostanina Ju.O. Early vascular aging syndrome in young and middle age patients with hypertension and coronary artery disease. *Medical Alphabet*. 2018;1(3):33-36. (In Russ.)
11. Nilsson P.M., Yakhontov D.A., Ostanina Yu.O. Early vascular aging. Nowadays status of the problem. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2016;36(5):6-13. (In Russ.)
12. Sumin A.N., Karpovich A.V., Barbarash O.L. Cardio-ankle vascular index in patients with coronary heart disease: association with the severity of coronary and peripheral artery atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2012;17(2):27-33. (In Russ.)
13. Nilsson P.M. Early vascular aging in hypertension. *Front. Cardiovasc. Med.* 2020;7:6. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00006.

13. Nilsson P.M. Early vascular aging in hypertension // Front. Cardiovasc. Med. 2020;7:6. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00006.
14. Ротарь О.П., Толкунова К.М. Сосудистое старение в концепциях EVA и SUPERNOVA: непрерывный поиск повреждающих и протективных факторов // Артериальная гипертензия. 2020;26(2):133-145. DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-2-133-145.
15. Алиева А.С., Бояринова М.А., Баранова Е.И. и др. Ассоциация сосудистого возраста с метаболическим здоровьем у пациентов с ожирением // Российский национальный конгресс кардиологов: сб. тезисов. 2019. С. 813.
16. Juguilon C., Wang Z., Wang Y. et al. Mechanism of the switch from NO to H₂O₂ in endothelium-dependent vasodilation in diabetes // Basic Res. Cardiol. 2022;117(1):2. DOI: 10.1007/s00395-022-00910-1.
17. Grootaert M.O.J., Moulis M., Roth L. et al. Vascular smooth muscle cell death, autophagy and senescence in atherosclerosis // Cardiovasc. Res. 2018;114(4):622-634. DOI: 10.1093/cvr/cvy007.
14. Rotar O.P., Tolkunova K.M. EVA and SUPERNOVA concepts of vascular aging: ongoing research on damaging and protective risk factors. *Arterial Hypertension*. 2020;26(2):133-145. DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-2-133-145. (In Russ.)
15. Alieva A.S., Boyarinova M.A., Baranova E.I. et al. (2019). Association of vascular age with metabolic health in obese patients. *Russian National Congress of Cardiologists: collection of abstracts*. P. 813. (In Russ.)
16. Juguilon C., Wang Z., Wang Y. et al. Mechanism of the switch from NO to H₂O₂ in endothelium-dependent vasodilation in diabetes. *Basic Res. Cardiol.* 2022;117(1):2. DOI: 10.1007/s00395-022-00910-1.
17. Grootaert M.O.J., Moulis M., Roth L. et al. Vascular smooth muscle cell death, autophagy and senescence in atherosclerosis. *Cardiovasc. Res.* 2018;114(4):622-634. DOI: 10.1093/cvr/cvy007.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Яхонтов Давыд Александрович – д-р мед. наук, профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-4735-5178.

Останина Юлия Олеговна – канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-4810-4795.

Лыков Александр Петрович – канд. мед. наук, старший научный сотрудник ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-4897-8676.

ABOUT THE AUTHORS

Davyd A. Yakhontov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-4735-5178.

Yulia O. Ostanina – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-4810-4795.

Alexander P. Lykov – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-4897-8676.