



На правах рукописи

АРХИПОВА

Наталья Спартаковна

**КЛИНИЧЕСКИЕ И ГЕНОТИПИЧЕСКИЕ
ПРЕДИКТОРЫ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА
У РАЗЛИЧНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП НАСЕЛЕНИЯ
ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА
РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)**

14.01.30 – геронтология и гериатрия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

13 ОКТ 2011

Санкт-Петербург – 2011

**Работа выполнена в Якутском научном центре
комплексных медицинских проблем СО РАМН**

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
Арьев Александр Леонидович

доктор биологических наук, профессор
Козина Людмила Семеновна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор
Баллюзек Марина Феликсовна

доктор медицинских наук, профессор
Шишкин Александр Николаевич

Ведущая организация:

ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет им. акад. И.П. Павлова Минздравсоцразвития России

Защита состоится "17" октября 2011 года в 12.00 часов
на заседании диссертационного Совета Д 601.001.01 при Санкт-
Петербургском Институте биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН по
адресу: 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Санкт-
Петербургского Института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН
(197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3).

Автореферат разослан "14" сентября 2011 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор биологических наук, профессор

Козина Л.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) представляет серьёзную медико-социальную проблему в пожилом и старческом возрасте. Большинство сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) как у мужчин, так и у женщин наблюдается в возрасте старше 65 лет. В этом возрастном периоде они обуславливают почти 85% смертей [Воробьёв П.А. и др., 2002; Латфуллин И.А. и др., 2002; Бойцов С.А., 2009; Jousilahti P. et al., 1999].

В Республике Саха (Якутия) (РС(Я)), как и в целом по России, ССЗ занимают ведущее положение среди причин смертности и заболеваемости, составляя примерно 50% от показателя общей смертности [Демографический ежегодник Республики Саха (Якутия), 2006]. Серией эпидемиологических исследований, выполнявшихся на протяжении 20 лет, отмечено ускорение темпов развития атеросклероза у мужчин старше 40 лет, как коренного, так и некоренного населения, и увеличения распространения факторов риска (ФР) [Алексеев В.П., 2001; Аргунов В.А., 2006], изучению частоты которых в различных популяциях уделяют особое внимание [Гафаров В.В., 2000]. Установлена тесная связь между развитием атеросклероза и такими факторами риска, как артериальная гипертензия, дислипидемия, курение, избыточный вес, отягощенная наследственность. Отдельные наблюдения свидетельствуют, что коренные и некоренные популяции, проживающие в различных климато-географических областях (от районов тундры до аридных зон) и в разных социально-экономических условиях, могут иметь значительные различия в распространении ССЗ и их ФР [Никитин Ю.П., 1991; Огарков М.Ю., 2003; Попова Е.К., 2004]. При целенаправленном лечебном и профилактическом вмешательстве на вышеперечисленные ФР, по данным многочисленных эпидемиологических исследований, можно снизить частоту ССЗ и предотвратить преждевременную смертность населения [Калинина А.М., 1993; Оганов Р.Г. и др., 2002; Menotti A. et al., 2000; European guidelines..., 2003]. ИБС является генетически гетерогенным заболеванием и в большинстве случаев характеризуется мультифакторным типом наследования [Малыгина Н.А., 2002], в связи с этим в настоящее время уделяется большое внимание поиску генетических ассоциаций в связи с риском возникновения ССЗ в различных возрастных группах.

В республике проводились популяционные исследования по эпидемиологии ИБС, артериальной гипертензии и ФР в основном среди неорганизованного населения мужчин до 64 лет [Иванов К.И., 1997; Шадрина О.В., 2002; Корнильева И.В., 2004; Федорова В.И., 2007]. Имеются единичные работы по изучению генетической предрасположенности к ССЗ в группе мужчин с ИБС старческого возраста [Григорьева Л.В., 2006]. До настоящего времени в Республике Саха (Якутия) не проводили исследования по выявлению распространенности факторов риска развития ишемической болезни сердца и особенностей ее клинического течения, а также установлению причин смертности

среди пациентов коренной и некоренной национальности гериатрического возраста, проживающих в условиях Крайнего Севера.

Цель и задачи исследования

Цель исследования – изучение специфичности факторов риска развития ишемической болезни сердца, выявление особенностей клинического течения и полиморфизма генов кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний, а также установление причин смертности у пациентов коренной и некоренной национальности гериатрического возраста, проживающих в условиях Крайнего Севера.

Задачи исследования

1. Выявить распространенность и специфичность факторов риска развития ишемической болезни сердца, особенностей клинического течения среди пациентов некоренной и коренной национальности гериатрического возраста, проживающих в условиях Крайнего Севера.

2. Установить корреляционную зависимость факторов риска развития ишемической болезни сердца и ее клинических проявлений с возрастом обследуемого контингента некоренной и коренной национальности.

3. Определить особенности электрокардиографических критериев Соколова-Лайона, Корнельского вольтажного и Губнера-Унгерлейдера в отдельности и их сочетаний в диагностике гипертрофии левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца пожилого, старческого возраста и долгожителей некоренной и коренной национальности.

4. Изучить распределение частот генотипов полиморфных вариантов гена ангиотензинпревращающего фермента (*ACE I/D*) и гена белка-переносчика эфиров холестерина (*CETP D442G*) у больных пожилого, старческого возраста и долгожителей некоренной и коренной национальности.

5. Определить связь полиморфных вариантов гена *ACE (I/D)* и *CETP (D442G)* у пациентов пожилого, старческого возраста и долгожителей с факторами риска ишемической болезни сердца некоренной и коренной национальности.

6. Изучить причины смертности в группе больных ишемической болезнью сердца пожилого, старческого возраста и долгожителей некоренной и коренной национальности, проживающих в Республике Саха (Якутия), по результатам 5-летнего катамнестического наблюдения.

Научная новизна работы

У пациентов некоренной и коренной национальности гериатрического возраста, проживающих в условиях Крайнего Севера Республики Саха (Якутия):

Выявлена высокая распространенность и специфичность факторов риска (артериальной гипертензии, дислипидемии, гипертрофии левого желудочка, ожирения, избыточной массы тела и курения), отягощающих прогноз при

ишемической болезни сердца. У больных некоренной национальности по сравнению с якутами отмечена склонность к более выраженным проявлениям факторов риска: систолического и диастолического артериального давления, общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, коэффициента атерогенности и индекса массы тела.

Обнаружена зависимость основных факторов риска развития ишемической болезни сердца от возраста пациентов: уменьшение доли мужчин и увеличение доли женщин; повышение уровня систолического артериального давления и уровня атерогенных фракций липидов крови; утолщение стенок миокарда левого желудочка.

Впервые выявлены специфические электрокардиографические критерии при интерпретации признаков гипертрофии левого желудочка: меньшая специфичность критерия Корнельского вольтажного, чем критерия Соколова-Лайона; более частое выявление гипертрофии левого желудочка у мужчин с помощью критерия Соколова-Лайона, у женщин – критерия Корнельского вольтажного. Установлены наиболее достоверно отражающие наличие гипертрофии левого желудочка сочетания критериев: Корнельского вольтажного + Губнера-Унгерлейдера и Соколова-Лайона + Корнельского вольтажного.

Изучены особенности распределения частот генотипов полиморфных вариантов гена ангиотензинпревращающего фермента и гена белка-переносчика эфиров холестерина: отмечена тенденция к более частому выявлению носителей генотипа ACE^*I^*/I^* с возрастом и их ассоциация с электрокардиографическим критерием гипертрофии левого желудочка – Соколова-Лайона. Среди мужчин носители генотипа ACE^*D^*/D^* встречаются чаще, чем среди женщин.

Установлена тесная взаимосвязь факторов риска развития ишемической болезни сердца, её клинического течения с I/D полиморфизмом гена ангиотензинпревращающего фермента: у носителей генотипов ACE^*I^*/I^* и ACE^*I^*/D^* выявлены значимо более высокие уровни холестерина липопротеидов очень низкой плотности, триглицеридов и тенденция к повышению общего холестерина и избыточной массы тела. Обнаружена ассоциация генотипа ACE^*I^*/I^* с перенесенным инфарктом миокарда (Q-негативным), гипертрофией миокарда левого желудочка (с признаком Соколова-Лайона), с синдромом слабости синусового узла, стабильной стенокардией.

Изучены причины смертности в группе больных ишемической болезнью сердца пожилого, старческого возраста и долгожителей некоренной и коренной национальности, проживающих в Республике Саха (Якутия).

Практическая значимость работы

Социально-экономический эффект заключается в том, что обоснован комплексный подход в обследовании пациентов пожилого, старческого возраста и долгожителей с ишемической болезнью сердца некоренной и коренной нацио-

нальности Республики Саха (Якутия), включающий: оценку специфичных факторов риска; особенности интерпретации характера клинического течения болезни и электрокардиографических критериев диагностики гипертрофии левого желудочка; особенности генотипов и их связь с факторами риска ишемической болезни сердца; факторы, отягощающие прогноз ишемической болезни сердца, выявленные в результате изучения причин смертности.

Этнические, возрастные и гендерные различия, установленные в результате исследования больных ишемической болезнью сердца пожилого, старческого возраста и долгожителей некоренной и коренной национальности, обосновывают необходимость дифференцированного подхода к мерам вторичной профилактики и разработке новых подходов к лечению.

Выявленные специфичные факторы риска и особенности клинического течения ишемической болезни сердца у людей пожилого, старческого возраста и долгожителей некоренной и коренной национальности целесообразно включить в программы для подготовки студентов медицинских учебных заведений, факультетов последиplomного обучения врачей и организаторов здравоохранения Республики Саха (Якутия).

Связь с планом НИР

Диссертационная работа является научной работой, выполняемой в рамках совместной Программы НИР Якутского научного центра КМП СО РАМН и НИИ терапии СО РАМН «Атеросклероз: эпидемиология, этиопатогенез и разработка мер профилактики, диагностики и лечения у жителей Крайнего Севера на примере населения Якутии» и по основному плану НИР кафедры геронтологии и гериатрии СПбМАПО Росздрава.

Положения, выносимые на защиту

1. Частота факторов риска в популяции больных ишемической болезнью сердца пожилого, старческого возраста и долгожителей выше у больных некоренной национальности по сравнению с якутами. Факторы риска развития ишемической болезни сердца у коренного населения Республики Саха (Якутия) имеют свою специфичность по сравнению с наблюдаемыми у пациентов некоренной национальности.

2. Электрокардиографическая характеристика признаков гипертрофии левого желудочка у пациентов пожилого, старческого возраста и долгожителей коренной и некоренной национальности Республики Саха (Якутия) имеет существенные особенности.

3. У больных гериатрического возраста имеются этнические, возрастные и половые особенности в выраженности основных факторов риска, клинических проявлений ишемической болезни сердца и полиморфных вариантов гена ангиотензинпревращающего фермента (*ACE I/D*) и гена белка-переносчика эфиров холестерина (*CEP D442G*).

4. Основные факторы риска смертности в группе больных гериатрического возраста: старческий возраст, гипертрофия левого желудочка, курение, высокий класс стенокардии, хроническая сердечная недостаточность с нарастающим степенем тяжести, перенесенные инфаркты миокарда.

Личный вклад автора

Автором определена цель работы и сформулированы задачи исследования, изучены данные литературы, разработан дизайн исследования, определены критерии включения и отбора пациентов, разработаны учетные статистические документы, выполнен сбор и обработка материалов, проведено их обобщение и осуществлен анализ результатов исследования. В клинико-инструментальной части автором лично выполнено клиническое обследование больных (80%) с проведением электрокардиографических (80%), эхокардиографических (30%) методов исследования и интерпретацией полученных данных (100%). Автором проведен количественный анализ и статистическая обработка материала (90%).

Апробация и реализация результатов диссертации

Основные положения и результаты диссертационной работы доложены и представлены на межрегиональной научно-практической конференции «Молекулярно-клеточные аспекты патологии человека на Севере» (Якутск, 2007); на межрегиональной научно-практической конференции «Сердечно-сосудистая патология в Арктическом регионе России: фундаментальные и прикладные аспекты» (Якутск, 2008); на научно-практической конференции «Здоровье и качество жизни пожилого населения Якутии» (Якутск, 2010); на научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы геронтологии и гериатрии» (Санкт-Петербург, 2011).

Основные результаты исследования внедрены: в практическую деятельность Республиканской больницы № 3 МЗ (Гериатрический центр) г. Якутска; в лечебно-профилактических учреждениях г. Якутска при организации и проведении профилактических мероприятий; в научной работе, проводимой Якутским научным центром КМП СО РАМН. Материалы диссертации используются в лекциях, семинарах и практических занятиях, проводимых на кафедре геронтологии и гериатрии ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования» Росздрава.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Российской Федерации.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 204 страницах и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы. Диссертация

иллюстрирована 4 рисунками и 89 таблицами. Список литературы содержит 155 работ отечественных авторов и 145 – зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Обследовано 354 больных с верифицированным диагнозом ИБС герiatricкого возраста. Национальный состав исследуемой популяции: больные коренной национальности представлены якутами – 100%, некоренной национальности – русскими – 91,3%; 8,7% составили украинцы, татары и немцы.

Все обследованные по этнической принадлежности были разделены на 2 группы. В первую группу вошли якуты – 205 человек, из них: мужчин – 121 (средний возраст $77,4 \pm 0,8$ года), женщин – 84 (средний возраст $78,0 \pm 1,1$ года). Вторую группу составили больные некоренной национальности – 149 человек, из них: мужчин – 66 (средний возраст $74,0 \pm 1,1$ года), женщин – 83 (средний возраст $76,7 \pm 0,8$ года). По классификации возрастных периодов (ВОЗ, 1963 г.) больные были разделены на три возрастные группы: от 60 до 74 лет – пожилой возраст ($n=154$), 75–86 лет – старческий возраст ($n=149$), 90 лет и старше – долгожители ($n=51$). По полу на 2 группы: мужчины – 187 (средний возраст $76,2 \pm 0,6$ года); женщин – 167 (средний возраст $77,4 \pm 0,7$ года). Всем пациентам, независимо от группы наблюдения, проводились общеклинические исследования, соответствующие диагностическому стандарту при патологии сердечно-сосудистой системы: сбор анамнеза заболевания, клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, измерение артериального давления, ЭКГ, ЭхоКГ, а также антропометрическое исследование и определение индекса массы тела.

Диагноз ИБС верифицирован на основании учета жалоб, анамнеза, объективного осмотра, биохимических анализов крови, данных электрокардиографических исследований (ЭКГ), обнаружения зон нарушения локальной сократимости миокарда по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), суточного мониторирования ЭКГ, по категориям Миннесотского кода и тщательного изучения медицинской карты (документации) больного.

ЭКГ регистрировали в положении лежа в 12 общепринятых отведениях, затем она оценивалась двумя исследователями, в спорных случаях – специалистом из координационного комитета. При расшифровке ЭКГ использовались принципы Миннесотского кодирования (МК) (1971). С целью выявления признаков гипертрофии миокарда левого желудочка были использованы вольтажные критерии: М. Sokolow, Т. Lyon (1949) ($Sv_1 + Rv_5 - v_6 \geq 35$ мм), R. Gubner – Н. Ungerleider (1943) ($R_1 + S_3 \geq 25$ мм) и критерий Корнельского университета (Корнельский амплитудный показатель ($Rav1 + Sv_3 > 28$ мм для мужчин и > 20 мм для женщин).

Эхокардиографическое исследование проводили на аппарате «Sonoline G50» в В- и М-режимах по рекомендациям Харви Фейгенбаума [Фейгенбаум

Х., 1999]. Изучали следующие параметры внутрисердечной гемодинамики: диаметр корня аорты (АО) (20-30 мм), диаметр левого предсердия (ЛП) (≤ 40 мм), диаметр правого желудочка (ПЖ) (≤ 25 мм), конечно-диастолический (КДР) и конечно-систолический (КСР) размеры левого желудочка (≤ 56 мм и ≤ 25 мм соответственно), толщину стенок левого желудочка: межжелудочковой перегородки (ТМЖП) (7-11 мм) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) (7-11 мм) в диастолу, фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (%).

Исследование липидов в плазме крови: Кровь для анализа брали из локтевой вены в пробирки с ЭДТА (1 мг/дл) утром натощак через 12-14 часов после приема пищи. Определение концентраций ОХС, ТГ и ХС ЛВП проводилось стандартным методом в лаборатории биохимии ЯНЦ КМП СО РАМН. Исследования подвергались в 2008 г. контролю Федеральной системой внешней оценки качества клинических лабораторных исследований. Использовали коммерческие наборы «Bioson» (США) с контрольным набором сывороток. Содержание ОХС, ТГ и ХС ЛВП определяли стандартным ферментативным методом в лаборатории биохимии ЯНЦ КМП СО РАМН на автоматическом анализаторе «Roche Cobas Mira Plus» (США).

Молекулярно-генетические исследования: Молекулярно-генетические исследования проводились в Отделе молекулярной генетики ЯНЦ КМП СО РАМН. ДНК выделена из лейкоцитов периферической крови методом фенол-хлороформной экстракции, описанным М.В. Johns и соавт. [Johns M.B., 1989]. Анализ полиморфных маркеров проводили методом ПЦР и ПДРФ. Использовали последовательность олигонуклеотидных праймеров: СЕТР F: 5' ttg-tgg-gtc-act-tct-gtg-ctc 3'; R: 5' gaa-agt-gga-agg-tct-gtc-agg 3'; АСЕ F: 5' ctg-gag-acc-act-ccc-ctt-tct 3'; R: 5' gat-gtg-gcc-ctc-aca-ttc-gtc-aga-t 3'.

Разделение фрагментов ДНК после амплификации и рестрикции проводили при помощи электрофореза в полиакриламидном или агарозном гелях.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Методы описательной (дескриптивной) статистики включали в себя оценку среднего арифметического (M), средней ошибки среднего значения (m) – для признаков, имеющих непрерывное распределение; а также частоты встречаемости признаков с дискретными значениями. Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли t-критерий Стьюдента, ранговый U-критерий Вилкоксона–Манна–Уитни, а при сравнении частотных величин – χ^2 -критерий Пирсона и точный метод Фишера (ТМФ). Использовали также методы множественных межгрупповых различий: N-критерий Краскела–Уоллиса, одно-, двух- и трехфакторный дисперсионный анализ (ANOVA). При сравнении парных (сопряженных) выборок использовали парный t_д-критерий (Стьюдента). Анализ зависимости между признаками проводили с помощью g-критерия Пирсона, g_s-критерия Спирмена и χ^2 -критерия Пирсона. Использовали также линейный дискриминантный анализ.

Статистическая обработка материала была выполнена с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows, v. 6.0). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Распространенность факторов риска у больных ИБС старших возрастных групп некоренной и коренной национальности

Выявлена высокая распространенность артериальной гипертензии в этнических группах: в группе больных некоренной национальности и якутов (мужчин и женщин) ($166,3 \pm 1,5$ и $162,0 \pm 1,4$ мм рт. ст. соответственно).

При сравнении обеих групп оказалось, что уровни систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) достоверно более высокие в группе пациентов некоренной национальности, чем у якутов (табл. 1).

Таблица 1

Сопоставление систолического артериального давления и диастолического артериального давления, индекса массы тела больных ишемической болезни сердца некоренной национальности и якутов гериатрического возраста ($n=354$)

Показатели	Население						t	p
	некоренное			коренное				
	60–74 (n=71)	75–89 (n=84)	90 и старше (n=13)	60–74 (n=83)	75–89 (n=84)	90 и старше (n=38)		
ИМТ (кг/м ²)	28,0 ±0,6	27,1 ±0,5	24,6 ±1,1	25,8 ±0,4	25,8 ±0,4	22,9 ±0,4	4,57	<0,001
САД (мм рт. ст.)	162,4 ±2,1	169,4 ±2,2	172,3 ±7,2	158,8 ±2,0	164,9 ±2,0	162,8 ±3,7	2,08	=0,039
ДАД (мм рт. ст.)	83,4 ±1,0	85,2 ±1,4	89,2 ±4,0	82,5 ±0,9	81,6 ±1,0	81,8 ±1,8	2,58	=0,010

Примечание: Сравнение показателей больных некоренной национальности и якутов без учета возраста. ИМТ – индекс массы тела.

Подобные результаты были получены в Бурятии [Дохонова Г.В., 2001].

Мы проводили сравнения не только между этническими группами, но и между тремя возрастными группами, а также между мужчинами и женщинами. При сравнении между группами по возрасту (пожилой, старческий возраст и долгожители) выявили, что уровень САД у лиц старческого возраста и у дол-

гожителей выше, чем у больных пожилого возраста ($166,9 \pm 1,5$, $165,2 \pm 3,3$ и $160,5 \pm 1,4$ мм рт. ст. соответственно). При сравнении групп мужчин и женщин по уровню САД и ДАД достоверных различий не получено. Самой частой формой АГ у обследованных больных гериатрического возраста, независимо от этнической принадлежности, возраста и пола, является изолированная систолическая артериальная гипертензия (ИСАГ), что согласуется с данными литературы [Staessen J.A. et al., 1990] (табл. 2).

Таблица 2

Частота выявления изолированной систолической артериальной гипертензии у больных гериатрического возраста с ишемической болезнью сердца некоренной национальности и якутов ($n=354$)

Категории АД (с учетом САД и ДАД, мм рт. ст.)	Население			
	некоренное ($n=149$)		коренное ($n=205$)	
	абс.	отн., %	абс.	отн., %
ИСАГ (САД ≥ 140 , ДАД < 90)	94	63,1	150	73,2

В группе больных некоренной национальности выявили зависимость САД от возраста, чего не наблюдали в группе якутов ($r=0,17$; $p=0,037$).

Факты, свидетельствующие о том, что ГЛЖ, выявляемая с помощью метода ЭКГ, является прогностически важным предиктором сердечно-сосудистых событий и смертности, доказаны в эпидемиологических исследованиях [Kannel W.V. et al., 1969; Verdecchia P. et al., 1998].

Определение ЭКГ-признаков ГЛЖ проводили с помощью часто используемых ЭКГ-критериев: индекса Соколова-Лайона, Корнельского вольтажного и Губнера-Унгерлейдера. Не обнаружено этнических различий в частоте выявления ЭКГ-критериев ГЛЖ. Однако отмечена гораздо более частая встречаемость ГЛЖ при использовании Корнельского вольтажного критерия ($n=124$), чем критериев Соколова-Лайона ($n=66$) ($p<0,001$) и Губнера-Унгерлейдера ($n=12$) ($p<0,001$). Каждый из 3 вышеназванных критериев одинаково часто встречался в группах пожилого, старческого возраста и долгожителей. ЭКГ-признаки ГЛЖ у мужчин чаще были выявлены с помощью критерия Соколова-Лайона ($p<0,05$), у женщин – при использовании Корнельского вольтажного критерия ($p<0,001$). Полученные нами данные получают подтверждение и в работах других авторов [Ефимова В.П., 2008]. В обследуемой группе женщины достоверно чаще имели ожирение ($p<0,001$); у мужчин значения ИМТ были ниже, чем у женщин, но соответствовали градации избыточной массы тела. По нашим данным, Корнельский вольтажный критерий наименее специфичен в отношении ИМТ и регистрируется в группе больных с избыточным весом и ожирением чаще, чем критерий Соколова-Лайона. Похожие результаты были получены ранее и другими авторами [Салтыкова М.М. и др., 2006].

Различные сочетания ЭКГ-критериев: Соколова-Лайона + Корнельского вольтажного ($n=31$), Соколова-Лайона + Губнера-Унгерлейдера ($n=3$), Корнельского вольтажного + Губнера-Унгерлейдера ($n=9$), Соколова-Лайона + Корнельского вольтажного + Губнера-Унгерлейдера ($n=2$) встретились в 12,7%

случаев (у 45 из 354 больных). Обнаружена наиболее сильная корреляционная связь при анализе сочетания Корнельского вольтажного критерия ($n=124$) и критерия Губнера-Унгерлейдера ($n=12$) ($p=0,008$); несколько более слабая – в сочетании ЭКГ-критериев Соколова-Лайона и Корнельского вольтажного ($p=0,021$). И в первом, и во втором случае сочетаний ЭКГ-критериев диагностики ГЛЖ Корнельский вольтажный критерий выявляется достоверно реже, чем критерии Соколова-Лайона и Губнера-Унгерлейдера.

ИМТ у обследованных нами больных был (в среднем) выше нормативных показателей, чем можно объяснить высокую частоту регистрации Корнельского вольтажного критерия, чувствительность которого особенно высока в группе больных с избыточной массой тела и ожирением. Выявленная переоценка (по сравнению с другими ЭКГ-критериями) наличия ГЛЖ при использовании Корнельского вольтажного критерия требует дальнейшего изучения, возможно, с учетом приема большими лекарственными препаратами, а также, по мнению М.М. Салтыковой [Салтыкова М.М., 2008], точности локализации электрода C_3 в отведении V_3 (у женщин с избыточным весом).

Таблица 3

Сопоставление уровней липидов крови больных ишемической болезнью сердца некоренной национальности и якутов гериатрического возраста ($n=354$)

Показатели	Население						t	p
	некоренное (n=149)			коренное (n=205)				
	60–74 (n=71)	75–89 (n=65)	90 и старше (n=13)	60–74 (n=83)	75–89 (n=84)	90 и старше (n=38)		
ОХС (ммоль/л)	5,6 $\pm 0,2$	5,2 $\pm 0,2$	4,4 $\pm 0,4$	4,8 $\pm 0,1$	4,8 $\pm 0,1$	4,7 $\pm 0,2$	3,85	<0,001
ХСЛПНП (ммоль/л)	4,0 $\pm 0,2$	3,8 $\pm 0,2$	3,1 $\pm 0,4$	3,3 $\pm 0,1$	3,3 $\pm 0,03$	3,2 $\pm 2,0$	4,00	<0,001
ХС ЛПОНП (ммоль/л)	0,7 $\pm 0,04$	0,6 $\pm 0,03$	0,5 $\pm 0,04$	0,6 $\pm 0,1$	0,6 $\pm 0,03$	0,5 $\pm 0,04$	1,52	>0,10
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,0 $\pm 0,1$	0,8 $\pm 0,03$	0,8 $\pm 0,1$	1,0 $\pm 0,1$	0,9 $\pm 0,1$	1,1 $\pm 0,1$	1,93	=0,054
ТГ (ммоль/л)	1,4 $\pm 0,1$	1,3 $\pm 0,1$	1,1 $\pm 0,1$	1,3 $\pm 0,1$	1,2 $\pm 0,1$	1,1 $\pm 0,1$	1,52	>0,10
КА (ммоль/л)	5,7 $\pm 0,3$	6,2 $\pm 0,5$	5,2 $\pm 0,7$	4,4 $\pm 0,2$	5,8 $\pm 0,4$	4,4 $\pm 0,4$	2,66	=0,008

Примечание: Сравнение показателей больных некоренной национальности и якутов без учета возраста

У пациентов некоренной национальности уровни атерогенных липидов крови достоверно выше, чем у якутов (ОХС, ХС ЛПНП – $p<0,001$; КА – $p<0,05$)

(табл. 3), что согласуется с данными других исследователей [Дохонова Г.В., 2001; Поликутина О.М., 2002; Огарков М.Ю. и др., 2003; Попова Е.К., 2004; Шедоева М.Н., 2005; Янченко О.В., 2005; Киреева В.В. и др., 2006].

Исследование липидного обмена выявило зависимость нарушений фракций липидов крови от пола. У женщин в сравнении с мужчинами наблюдали более высокое содержание в крови атерогенных липидных фракций крови: ОХС и ХС ЛПНП ($p < 0,001$). Полученные результаты соответствуют литературным сообщениям [Масленников А.Б. и др., 1997].

Уровень антиатерогенного фактора ХС ЛПВП несколько выше у якутов, чем у больных некоренной национальности ($p = 0,054$), и имеет у них некоторую тенденцию к повышению у долгожителей, по сравнению с лицами пожилого и старческого возраста. Установлено, что содержание липидных фракций крови (ОХС, ХС ЛПОНП, ТГ) с возрастом в группе пациентов некоренной национальности увеличивается, чего не наблюдается в группе якутов ($p < 0,05$). Выявленные этнические различия по липидному спектру крови объясняют исследования, проведенные ранее Е.К. Поповой [Попова Е.К., 2004], где была выявлена ассоциация липидных нарушений с характером питания.

Обнаружено, что дислипидемия наблюдается в обеих этнических группах, с той лишь разницей, что в группе якутов проявления нарушения липидного обмена менее выражены, чем в группе больных некоренной национальности (табл. 3). В общей группе установлено, что с возрастом снижаются атерогенные фракции липидов крови: ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и ТГ ($p < 0,05$).

Анализ индекса массы тела показал, что больные некоренной национальности, в отличие от якутов, имеют существенно более высокие значения ИМТ, соответствующие ожирению ($p < 0,001$). При сравнении ИМТ в трех возрастных группах обнаружено значительно более низкое значение ИМТ у долгожителей-мужчин и долгожительниц в сравнении с пациентами пожилого и старческого возраста ($p < 0,001$). У женщин значимо более часто, чем у мужчин, выявлено ожирение ($p < 0,001$). Эту особенность, по данным ряда авторов, можно объяснить негативным действием эстрогенного дефицита [Mires J.H., 2005]. У обследованных нами больных максимальные значения ИМТ выявлены в группе больных пожилого возраста, между 60 и 74 годами.

По частоте курения не выявлены этнические различия. Распространенность курения у людей некоренной национальности достоверно не отличалась от аналогичного показателя якутов. Однако при проведении более детального сравнительного анализа частоты курения в этих этнических группах мы отметили достоверные различия по фактору курения. Более низкая распространенность курения наблюдалась в группе женщин, чем в группе мужчин ($p < 0,05$), и в группе долгожителей, по сравнению с пожилыми и старыми пациентами ($p < 0,05$). С возрастом уменьшается доля курящих людей, что соответствует данным других литературных источников [Липовецкий Б.М. и др., 1998].

Таким образом, при изучении возрастной динамики ФР у больных коренной и некоренной национальностей Республики Саха (Якутия), страдающих

ИБС, выявлено, что с увеличением возраста происходит уменьшение доли людей, имеющих избыточную массу тела, ожирение, а также снижение доли курящих и доли мужчин (в группе лиц некоренной национальности). В общей группе обнаружено уменьшение с возрастом доли больных с высокими уровнями атерогенных фракций липидов крови. АГ, являющаяся одним из важнейших ФР, имела у 98,0% от общего числа обследованных больных. Мы не наблюдали ни тенденции к снижению с возрастом уровня АД, ни усиления степени тяжести АГ.

Кажущееся улучшение с возрастом общей клинико-лабораторной картины, отражающей влияние ФР (отсутствие прогрессирования степени АГ, улучшение показателей липидного обмена, увеличение доли людей с нормальной массой тела, уменьшение доли людей с гипертрофией миокарда левого желудочка и доли курящих) указывает, по нашему мнению, на ускоренное выбывание с годами больных, имевших эти ФР, которые явились причиной отягощения течения ИБС и сопутствующих заболеваний, ухудшая прогноз и выживаемость.

Клиническая характеристика больных ишемической болезнью сердца гериатрического возраста некоренной и коренной национальности

Перенесенный инфаркт миокарда (ПИМ), или иначе постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) (по классификации ИБС) относится к факторам, отягощающим прогноз жизни, в особенности, если это касается людей пожилого возраста. В данной работе частота выявления ПИМ в общей группе и в группах с учетом этнического фактора (больных некоренной и коренной национальностей) составила в структуре сердечно-сосудистых заболеваний 56,2%; 53,0% и 58,5% соответственно. На момент обследования выявлена одинаковая частота перенесенного ранее инфаркта миокарда в группе больных некоренной национальности и якутов. Анализ ПИМ с учетом возраста больных показал, что в группе больных старческого возраста инфаркты миокарда с патологическим Q, без Q и ПИМ (анамнестически) встречаются достоверно чаще, чем в группах пожилого возраста и долгожителей ($p < 0,001$).

Как следует из рисунка, у якутов частота перенесенного в анамнезе ИМ без патологического зубца Q является сложной (параболической) функцией от возраста обследованных больных, наибольшая его частота приходится на 73-77 лет. Среднее значение (для всего диапазона возрастов) частоты Q neg составляет 19,0% (на рисунке – верхняя горизонтальная линия). У больных некоренной национальности частота перенесенного в анамнезе ИМ без зубца Q не зависит от возраста обследованных больных и составляет в среднем 11,4% (нижняя, тонкая горизонтальная линия), что достоверно меньше, чем в группе якутов ($\chi^2=3,76$; $p=0,050$).

В группе больных некоренной национальности частота ПИМ с патологическим Q составила 31,5%, в группе якутов 24,4% ($p > 0,10$). Если в группе якутов наибольшая частота ПИМ приходится на возраст 75-80 лет, то в группе больных некоренной национальности на возраст 60-70 лет, а в общей группе

больных – на 75 лет. Судя по частоте встречаемости инфаркта миокарда у больных гериатрического возраста, можно сделать предположение, что атеросклеротическое поражение коронарных сосудов у пациентов некоренной национальности происходит приблизительно на 10 лет раньше, чем у аналогичной группы якутов. Некоторые авторы в своих работах указывают на зависимость поражения сосудов атеросклеротическим процессом от национальной принадлежности [Донирова О.С., 2009; Алексеев В.П., Аргунов В.А. и др., 2009].

Частота наличия в анамнезе ИМ без зубца Q, %

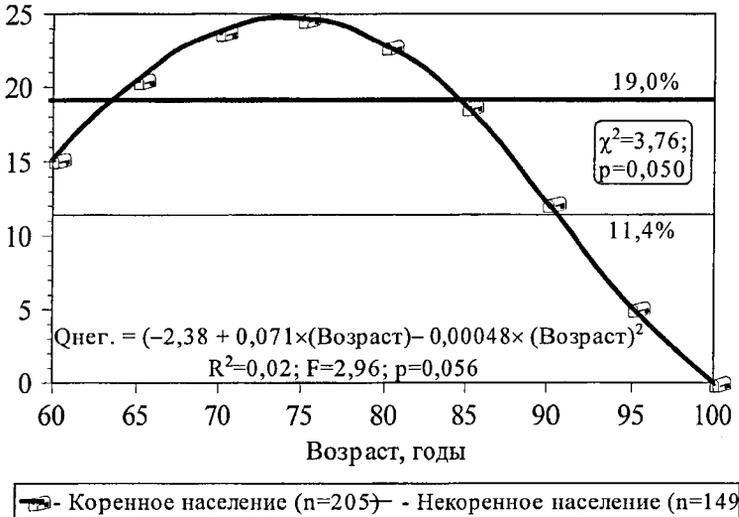


Рис. Зависимость частоты встречаемости перенесенного инфаркта миокарда без зубца Q от возраста в группе больных ишемической болезнью сердца некоренной национальности и якутов гериатрического возраста (n=354).

При анализе перенесенного ранее инфаркта миокарда с учетом пола больных обнаружено, что у мужчин, по сравнению с женщинами, имеется тенденция к более частому выявлению у них крупноочагового, мелкоочагового инфарктов миокарда ($p > 0,10$) и достоверно чаще – ПИМ (анамнестически) ($p < 0,05$). Прогрессируют некоторые факторы риска: курение, социальный (стрессовый фактор), возможно – и генетический фактор. С возрастом в группе людей некоренной национальности и якутов, по данным нашего исследования, снижается частота выявления ПИМ ($p < 0,05$). Уменьшение с возрастом количества больных с перенесенным инфарктом миокарда (по нашим данным, после 75 лет) не связано с тем, что у людей старшего поколения с годами становится лучше прогноз по атеросклерозу, а косвенно указывает на то, что

люди, перенесшие инфаркт миокарда, умирают, не дожив до более преклонного возраста.

Таким образом, ПИМ является для лиц старшего возраста нежелательным фактором, который усугубляет течение основного заболевания (ХИБС) и неблагоприятно влияет на продолжительность жизни таких больных.

Анализ полученных данных по частоте стенокардии (напряжения и нестабильной) не выявил достоверных различий между больными некоренной национальности и якутами, между мужчинами и женщинами. Однако выявлено, что существует достоверная связь между стенокардией и возрастом: чем старше больные, тем меньше частота выявления стенокардии по всем функциональным классам, в особенности ФК II и ФК III ($p < 0,001$, $p < 0,05$ соответственно).

В общей группе больных распространенность ХСН составила 94,1%. Нами не выявлено достоверных различий по частоте ХСН между больными некоренной национальности и якутами, а также между мужчинами и женщинами. Однако с возрастом отмечено увеличение доли людей, имеющих легкую стадию ХСН (в группе якутов) ($p < 0,05$).

По результатам исследования в группе больных гериатрического возраста чаще выявлены мерцательная аритмия, синусовая аритмия, желудочковая и предсердная экстрасистолии, внутрижелудочковые блокады правой и левой ножек пучка Гиса. Отмечено достоверное увеличение с возрастом в группе больных некоренной национальности частоты встречаемости синусовой аритмии ($p < 0,05$), в группе якутов – предсердной экстрасистолии ($p < 0,05$) и тенденция к увеличению доли людей с атриовентрикулярной блокадой I степени. Распространенность мерцательной аритмии, желудочковой экстрасистолии была одинаковой в обеих анализируемых группах, а также у мужчин и у женщин. У женщин-якуток в сравнении с мужчинами той же национальности существенно более редко выявлена полная блокада правой ножки пучка Гиса ($p < 0,001$). Достоверных различий между больными некоренной национальности и якутами по частоте блокады ножек пучка Гиса не выявлено. При сравнении двух этнических групп отмечена лишь тенденция к более частому выявлению у пациентов некоренной национальности полной блокады левой ножки пучка Гиса, у якутов – тенденция к более частой регистрации у них полной блокады правой ножки пучка Гиса. С возрастом у якутов достоверно реже встречается полная блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса ($p < 0,05$).

Не выявлено достоверных различий в частоте нарушений сердечного ритма и проводимости и между возрастными группами. Однако чаще всего встречавшиеся нарушения ритма и проводимости, а также внутрижелудочковые блокады, перечисленные выше, несколько более часто наблюдаются в группе больных старческого возраста. По данным ЭхоКГ, у больных некоренной национальности, по сравнению с якутами, обнаружены достоверно более значительные размеры левого предсердия и диаметра аорты ($p < 0,05$). Вероятно, это обусловлено тем, что у пациентов некоренной национальности, по сравнению с аналогичной группой якутов, были выявлены достоверно более высокие уровни САД и ДАД. У якутов обнаружено достоверное уменьшение с

возрастом конечно-систолического размера ($p < 0,05$) и тенденция к уменьшению конечно-диастолического размера левого желудочка. У больных ИБС старческого возраста отмечается более значительная, по сравнению с пожилыми и долгожителями, толщина межжелудочковой перегородки ($p < 0,05$) и задней стенки левого желудочка ($p < 0,001$). Выявленные наиболее часто регистрируемые изменения по данным ЭКГ, ЭхоКГ у больных гериатрического возраста согласуются с данными ранее проводившегося исследования у больных пожилого и старческого возраста с АГ и ИБС [Орлова О.Л., 2004].

Наибольшее число ПИМ, нарушения ритма (мерцательная аритмия и желудочковая экстрасистолия), внутрижелудочковые блокады (блокады левой и правой ножек пучка Гиса), выявления ГЛЖ (по данным ЭхоКГ), чаще всего встречаются в группе больных старческого возраста.

С возрастом в обеих группах больных ИБС нами выявлена отчетливая закономерность преимущественного выбывания больных с ПИМ, с низкой глобальной сократимостью миокарда, с синдромом слабости синусового узла, с блокадой ножек пучка Гиса (задней ветви левой ножки пучка Гиса).

Анализ I/D полиморфизма гена ACE и D442G гена CETP у больных ишемической болезнью сердца гериатрического возраста

Проведен анализ распространенности полиморфизмов двух генов в группе больных ИБС ($n=272$) гериатрического возраста.

I/D полиморфизм гена ACE в группе распределился следующим образом: ACE*D/*D – 18,8%, ACE*I/*D – 43,0%, ACE*I/*I – 38,2%. Отмечено снижение с возрастом частоты выявления генотипа ACE*I/*I. Частота встречаемости генотипа ACE*I/*I в пожилом возрасте составила 40,9% ($n=47$), в старческом возрасте 38,1% ($n=43$) и у долгожителей 31,8% ($n=14$) ($p > 0,10$). По нашим данным, уменьшение количества носителей данного генотипа происходит в возрасте старше 75 лет. Ранее отмечалось [Сайгитов Р.Т. и др., 2006], что в старческом возрасте риск летальности у носителей генотипа ACE*I/*I с острым коронарным синдромом увеличивается вдвое по сравнению с носителями генотипа ACE*D/*D. Можно сделать вывод о том, что генотип ACE*I/*I у больных ИБС после 75 лет играет роль негативного фактора в отношении прогноза течения основного заболевания. Доля носителей генотипа ACE*D/*D в нашей группе больных составила всего 18,8% (меньше 1/5 больных). Однако при анализе частот генотипов ACE*D/*D и ACE*I/*I мы выявили некоторое увеличение с возрастом частоты генотипа ACE*D/*D ($p=0,085$). Можно предположить, что носительство генотипа ACE*D/*D предрасполагает к увеличению продолжительности жизни и требует проведения более углубленного изучения. Из некоторых литературных источников известно, что данный генотип несет в себе повышенный риск ССЗ [Ruiz J. et al., 1994; O'Donnell C.J., 1998; Малыгина Н.А. и др., 1999; Малыгина Н.А. и др., 2002].

Сравнивая генотипы ACE*D/*D, ACE*I/*D, ACE*I/*I, мы обнаружили тенденцию к более частой распространенности генотипа ACE*D/*D среди мужчин, чем среди женщин, которая достигает уровня статистической

значимости при сравнении генотипов $ACE^*D/^*D$ и $ACE^*I/^*D$ ($p < 0,05$). В ходе исследования ранее нами было отмечено уменьшение с возрастом доли мужчин в группе больных некоренной национальности; также у мужчин по сравнению с женщинами несколько чаще встречался инфаркт миокарда (крупноочаговый и мелкоочаговый) и достоверно чаще ПИМ (анамнестически). Вероятно, полученные данные можно связать с действием не только средовых факторов риска, но и с влиянием генетического фактора, в данном случае с генотипом $ACE^*D/^*D$, который ассоциирован с повышенным риском ССЗ.

На основании проведенных ранее исследований генотипу $ACE^*D/^*D$ отводится роль фактора риска ГЛЖ [Lee E.J., 1994; Kamitani A., 1995; Моисеев В.С., 1997].

В общей группе больных обнаружена слабая ассоциация ЭКГ-признака ГЛЖ – признака Соколова-Лайона – с генотипом $ACE^*I/^*I$ и отсутствие связи с другими ЭКГ-признаками ГЛЖ (Корнельским вольтажным и признаком Губнера-Унгерлейдера) ($p = 0,092$).

В группе якутов частота выявления генотипа $ACE^*I/^*I$ была несколько выше, чем генотипа $ACE^*I/^*D$ ($p = 0,056$), при этом у носителей генотипа $ACE^*I/^*I$ достоверно чаще наблюдалось ремоделирование миокарда ($p < 0,05$), определенное с помощью ЭКГ-критерия Соколова-Лайона (табл. 4).

Таблица 4

Частота генотипов $ACE^*I/^*D$ и $ACE^*I/^*I$ гена ангиотензинпревращающего фермента у якутов гериастрического возраста ($n = 161$) и их связь с электрокардиографическими признаками гипертрофии левого желудочка

ЭКГ-признаки ГЛЖ	Частота генотипов						χ^2	p
	$ACE^*D/^*D$ (n=51)		$ACE^*I/^*D$ (n=117)		$ACE^*I/^*I$ (n=104)			
	абс.	отн., %	абс.	отн., %	абс.	отн., %		
Соколова-Лайона	0	0	16	13,7	25	24,0	3,91	=0,046
Корнельский вольтажный	0	0	37	31,6	33	31,7	0,01	>0,10
Губнера-Унгерлейдера	0	0	6	5,1	2	1,9	0,83	>0,10

Проведенный сравнительный анализ величины ИМТ и показателей липидного состава крови в группах носителей генотипов $ACE^*D/^*D$, $ACE^*I/^*D$, $ACE^*I/^*I$ выявил некоторую предрасположенность носителей генотипа $ACE^*I/^*D$ и $ACE^*I/^*I$ к избыточной массе тела по сравнению с носителями генотипа $ACE^*D/^*D$. При этом средние значения ИМТ у носителей генотипов $ACE^*D/^*D$, $ACE^*D/^*I$, $ACE^*I/^*I$ выше нормальных значений ИМТ и соответствуют избыточной массе тела (табл. 5).

Исследование мутаций гена белка-переносчика эфиров холестерина привело к пониманию взаимосвязи между ним и уровнем ХС ЛПВП, а также риском сердечно-сосудистых событий [Barter P.J., 2003].

При изучении одного из варианта генной мутации *D442G* были обнаружены достоверные различия в частоте распределения генотипов *CETP*D/*D* и *CETP*D/*G* в группах больных некоренной национальности и якутов. У 88,2% больных (из 288) обнаружен генотип *CETP*D/*D*, и лишь у 11,8% имелся генотип *CETP*D/*G*. Частота носителей генотипа *CETP*D/*G* среди якутов (16,3%) оказалась достоверно выше, чем в группе больных некоренной национальности (5,2%) ($p<0,05$).

Таблица 5

Ассоциация генотипов *ACE*D/*D*, *ACE*I/*D*, *ACE*I/*I* с индексом массы тела и липидами крови в группе больных ишемической болезнью сердца гериатрического возраста ($n=272$) (по результатам метода оценки множественных межгрупповых различий: Н-критерия Краскела-Уоллиса)

Показатели	Генотипы			Н	р
	<i> ACE*D/*D</i> ($n=51$)	<i> ACE*I/*D</i> ($n=117$)	<i> ACE*I/*I</i> ($n=104$)		
ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$)	25,19±0,57	26,63±0,36	26,05±0,41	4,61	=0,099
ОХС (ммоль/л)	4,61±0,16	5,02±0,12	5,08±0,13	5,53	=0,063
ХС ЛПОНП (ммоль/л)	0,51±0,27	0,62±0,03	0,60±0,04	8,18	=0,017
ХС ЛПВП (ммоль/л)	0,75±0,04	0,91±0,04	1,04±0,06	13,99	<0,001
ТГ (ммоль/л)	1,12±0,06	1,37±0,06	1,32±0,97	8,19	=0,017
КА (ед.)	5,90±0,39	5,49±0,31	4,96±0,30	6,09	=0,048

По данным результатов анализа не найдено возрастных и гендерных различий в частоте распределения генотипов *CETP*D/*D* и *CETP*D/*G*; не выявлено связи с ЭКГ-признаками ГЛЖ (Соколова-Лайона, Корнельским вольтажным, Губнера-Унгерлейдера). Однако отмечено, что у носителей генотипа *CETP*D/*G* по сравнению с носителями генотипа *CETP*D/*D* в 2,1 раза чаще в анамнезе имелся ПИМ (анамнестически) ($p=0,053$) и в 2,9 раза чаще наблюдалась нестабильная стенокардия ($p=0,070$).

Итак, по частоте распределения частот генотипов *D442G* гена *CETP* обнаружены только этнические различия, указывающие на более высокую частоту выявления носителей генотипа *CETP*D/*G* среди якутов, чем среди больных некоренной национальности.

Проведение анализа полиморфных вариантов генов *ACE (I/D)* и *CETP (D442G)* в группе пациентов гериатрического возраста позволило выявить ассоциацию генотипов этих генов с ФР ИБС. При сравнении генотипов *ACE*D/*D* и *ACE*I/*D* обнаружена достоверно более высокая предрасположенность носителей генотипа *ACE*I/*D* к избыточной массе тела ($p<0,05$) и к более

высоким уровням липидных показателей крови – ОХС, ХС ЛПОНП, ХС ЛПВП, ТГ ($p < 0,05$). При сравнении частот генотипов *ACE*D/*D*, *ACE*I/*I* обнаружены различия по возрасту и некоторым липидам крови (ОХС, ХС ЛПВП) и КА. У носителей генотипа *ACE*I/*I* отмечен достоверно более высокий уровень ХС ЛПВП ($p < 0,001$) и ОХС ($p < 0,05$), у носителей генотипа *ACE*D/*D* установлен более высокий уровень КА ($p < 0,05$). У носителей генотипа *ACE*I/*I* отмечен несколько более высокий уровень ХС ЛПВП, чем у носителей генотипа *ACE*I/*D* ($p = 0,079$). При сравнении генотипов *ACE*D/*D*, *ACE*I/*D* и *ACE*I/*I* обнаружены различия между ними по содержанию в крови некоторых липидов. Оказалось, что носители генотипа *ACE*D/*D* имеют значимо более низкие уровни ХС ЛПВП ($p < 0,001$), ХС ЛПОНП ($p < 0,05$) и ТГ ($p < 0,05$), чем носители генотипов *ACE*I/*I* и *ACE*I/*D*. У носителей генотипа *ACE*I/*I* выявлены достоверно более низкие значения КА по сравнению с генотипами *ACE*D/*D* и *ACE*I/*D* ($p < 0,05$). Не обнаружено ассоциации генотипов гена *ACE* с артериальной гипертензией и другими ФР (курением, сахарным диабетом).

Из результатов эпидемиологических исследований известно, что низкий уровень ХС ЛПВП является важным ФР ИБС. При повышении концентрации ХС ЛПВП на 0,3 ммоль/л (1 мг/дл) сердечно-сосудистый риск снижается на 2,0–3,0% [Shah P.K., 2007]. По полученным нами данным, у носителей генотипа *ACE*I/*I* по сравнению с носителями генотипов *ACE*D/*D* и *ACE*I/*D* отмечается более высокий уровень ХС ЛПВП. Возможно, благодаря этому обстоятельству больные с генотипом *ACE*I/*I* имеют более благоприятный прогноз течения ИБС, но, как выясняется, только до определенного возраста (менее 75 лет).

За счет взаимосвязи генотипа *ACE*I/*I* с одним из главных ФР ИБС – ГЛЖ – данный генотип приобретает роль фактора риска высокой летальности в группе больных ИБС гериатрического возраста. При сравнении генотипов *SETP*D/*D*, *SETP*D/*G* у больных ИБС старше 60 лет не выявлено достоверной связи ни по одному ФР ИБС. Выявлена лишь тенденция к предрасположенности носителей генотипа *SETP*D/*D* к более высокому уровню ДАД, ХС ЛПОНП, ТГ и КА по сравнению с носителями генотипа *SETP*D/*G*. Учитывая более благоприятное течение основного заболевания у якутов, чем у больных некоренной национальности, судя по анализу ФР ИБС и выявлению большего количества носителей генотипа *SETP*D/*G* среди якутов, можно предположить, что этот генотип является более благоприятным фактором в отношении прогноза ИБС у больных гериатрического возраста.

Выживаемость в группе больных ишемической болезнью сердца гериатрического возраста при анализе 5-летнего катамнестического наблюдения

Поскольку болезни системы кровообращения составляют основную, ведущую причину смертности, которая ведет к убыли населения (особенно людей

старшего возраста), то представляет интерес изучения факторов, приводящих к фатальным сердечно-сосудистым событиям в группе больных ИБС гериатрического возраста. В 5-летнее наблюдение (начавшееся в 2004 году) были включены 222 больных ИБС в возрасте 60 лет и старше, из которых 80 человек (53,7%) были больные некоренной национальности и 142 человек (69,3%) были представлены якутами. Катамнез был прослежен достоверно чаще у больных якутской национальности, чем у больных некоренной национальности ($\chi^2=8,30$; $p<0,004$). Это можно объяснить территориальной особенностью Республики Саха (Якутия) – 3,103 млн км², что составляет 1/5 часть территории Российской Федерации, чем эта республика и отличается от других регионов (включает 34 муниципальных района и 2 городских округа). Из 222 человек, включенных в группу катамнестического наблюдения, 40,0% (n=80) составили больные пожилого возраста, 49,5% (n=101) – старческого возраста и 51,2% (n=41) – долгожители. Анализ выживаемости (причин смерти) показал, что 46,4% больных (n=103) умерли в течение 5 лет наблюдения. Во многих исследованиях, проводимых ранее, люди гериатрического возраста исключались, так как они имели высокий риск смерти и осложнений, связанных с ССЗ [Reynolds E. et al., 1996; Hansson L., 1996; van Rossum C.T.M. et al., 2000]. Результаты наших исследований свидетельствуют, что наиболее частыми причинами смерти у больных ИБС старше 60 лет являются болезни сердечно-сосудистой системы, от которых скончался 81 (78,6%) человек. Достоверно чаще умирают больные, имеющие в анамнезе ПИМ передней стенки с патологическим зубцом Q ($p<0,05$). Чем больше ФК стенокардии, тем значительно выше риск смерти ($p<0,001$). Также в общей группе больных ИБС обнаружено, что чем меньше стадия сердечной недостаточности, тем больше доля лиц, оставшихся в живых ($p<0,003$). В нашем исследовании средний возраст умерших в группе больных некоренной национальности составил $79,4\pm 1,3$ года, у якутов $79,1\pm 1,0$ год, что соответствует старческому возрасту (75–89 лет) в обеих этнических группах. Данные анализа смертности в группе больных ИБС 60 лет и старше свидетельствуют о том, что помимо вышеперечисленных факторов риска, которые приводят к фатальным осложнениям, существенное значение имеет и ремоделирование миокарда ЛЖ, что согласуется с исследованиями, проведенными ранее [Салтыкова М.М. и др., 2008; Budhwani N. et al., 2005]. При определении частоты смертности от ССЗ и других причин в группе умерших больных (n=103) отмечено, что 5-летняя общая выживаемость и частота смерти от ССЗ не зависела от наличия ЭКГ-признаков ГЛЖ (табл. 6).

По данным литературы, в группах людей гериатрического возраста 5-летняя смертность среди мужчин и женщин достигает 50,0 и 35,0% соответственно [Kannel W.B., 1969]. Выявлена тенденция к большей продолжительности жизни у тех людей, которые не курили или бросили курить ($p=0,067$).

Из сопутствующих заболеваний наиболее часто у больных старших возрастных групп встречается рак различной локализации, что составило в структуре общей смертности 10,7%, и поражение артерий головного мозга – 5,8%.

Таблица 6

Частота и причины смерти у больных ишемической болезнью сердца с различными электрокардиографическими признаками гипертрофии левого желудочка (n=103)

ЭКГ-признаки ГЛЖ	n	Причины смерти			
		ССЗ (n=81)		другие (n=22)	
		абс.	отн., %	абс.	отн., %
Соколова-Лайона	23	20	87,0	3	13,0
Корнельский вольтажный	42	34	81,0	8	19,0
Губнера-Унгерлейдера	3	3	100,0	0	0

Примечание: При наличии различных электрокардиографических признаков гипертрофии левого желудочка частота смерти от заболеваний сердечно-сосудистой системы варьировала от 81,0 до 100,0% ($\chi^2=1,00$; $p>0,10$).

Таким образом, в группе больных ИБС гериатрического возраста выявлены следующие значимые ФР смертности: старческий возраст (75–89 лет), ГЛЖ, высокий класс стенокардии напряжения (3 ФК, 4 ФК), ХСН с выраженными изменениями гемодинамики, перенесенные инфаркты миокарда с патологическим зубцом Q, а также курение. Из сопутствующих заболеваний наиболее частой причиной смерти у людей гериатрического возраста являются рак и инсульты.

ВЫВОДЫ

1. У обследованных пациентов пожилого, старческого возраста и долгожителей, проживающих в Республике Саха (Якутия), установлена высокая распространенность ФР развития ИБС: АГ, дислипидемии, ГЛЖ, ожирения, избыточной массы тела и курения. У больных некоренной национальности по сравнению с данными больных якутов выявлены достоверно более высокие уровни САД и ДАД, ОХС, ХСЛПНП и КА, высокие значения ИМТ. У женщин достоверно чаще, чем у мужчин, выявлено ожирение, высокие уровни ОХС, ХСЛПНП и достоверно более низкая частота фактора курения. У долгожителей, по сравнению с больными пожилого и старческого возраста, выявлены существенно меньшие показатели ИМТ и несколько более низкий уровень ОХС. По сравнению с больными старческого возраста у долгожителей наблюдаются достоверно более низкие уровни ХСЛПОНП, ТГ, КА. У изучаемого контингента больных ИБС гериатрического возраста по данным клинических исследований выявлены факторы, отягощающие прогноз жизни: ПИМ, стенокардия напряжения, ХСН. Наибольшая частота ПИМ (по возрасту больных на момент обследования) в группе больных некоренной национальности приходится на возраст 60-70 лет, в группе якутов – на 75-80 лет, в общей группе – на 75 лет.

2. Установлена корреляционная связь между факторами риска ИБС и факторами, отягощающими прогноз жизни, с возрастом больных: уменьшение

доли мужчин и увеличение доли женщин (некоренной национальности), увеличение уровня САД (некоренной национальности), снижение ИМТ (в обеих группах), повышение в сыворотке крови липидов крови ОХС, ХСЛПНП, ХСЛПОНП, ТГ (некоренной национальности), снижение частоты встречаемости ПИМ (некоренной национальности), уменьшение частоты встречаемости больных с высоким ФК СН (якутов), увеличение числа курящих больных в возрасте от 60 до 89 лет (некоренной национальности), уменьшение стадии ХСН (якутов), утолщение стенок ЛЖ (МЖП, ЗС) (некоренной национальности), уменьшение доли больных, имеющих диастолическую и систолическую дисфункцию ЛЖ (якутов).

3. Выявлено, что прогноз по кардиоваскулярному риску более неблагоприятен у больных старческого возраста, чем у пожилых и долгожителей. У них, в отличие от больных пожилого возраста и долгожителей, достоверно чаще встречаются перенесенный инфаркт миокарда с патологическим Q, без зубца Q и перенесенный инфаркт миокарда (анамнестически); достоверно больше толщина стенок левого желудочка; несколько чаще встречаются нарушения ритма и проводимости, внутрижелудочковые блокады (блокады ножек пучка Гиса).

4. Отмечена наименьшая специфичность критерия Корнельского вольтажного в установлении ЭКГ-признака гипертрофии левого желудочка, чем критерия Соколова-Лайона, при его достоверно более высокой встречаемости. ЭКГ-признаки гипертрофии левого желудочка у мужчин достоверно чаще выявлены с помощью критерия Соколова-Лайона, у женщин достоверно чаще установлены с помощью Корнельского вольтажного критерия. Обнаружена наиболее сильная корреляционная связь между наличием ГЛЖ и сочетаниями критериев Корнельского вольтажного и Губнера-Унгерлейдера, Соколова-Лайона и Корнельского вольтажного.

5. В результате анализа *I/D* полиморфизма гена *ACE* выявлена ассоциация генотипа *ACE*I*/I* в общей группе с перенесенным инфарктом миокарда (Q-негативным), гипертрофией левого желудочка (с признаком Соколова-Лайона), с синдромом слабости синусового узла, стенокардией. В общей группе больных, особенно в группе якутов, отмечена тенденция к более частому выявлению носителей генотипа *ACE*I*/I* с возрастом и их ассоциация с ЭКГ-признаком гипертрофии левого желудочка – Соколова-Лайона. Среди мужчин достоверно чаще, чем среди женщин, встречаются носители генотипа *ACE*D/*D*.

6. Установлена ассоциация полиморфных вариантов гена *ACE (I/D)* у пациентов пожилого, старческого возраста и долгожителей с липидами крови и индексом массы тела. У носителей генотипов *ACE*I*/I* и *ACE*I/*D*, по сравнению с носителями генотипа *ACE*D/*D*, выявлены достоверно более высокие уровни атерогенных фракций липидов крови, а также их предрасположенность к избыточной массе тела. Не выявлено ассоциации генотипов гена *ACE* с уровнем систолического и диастолического давления и с фактором курения.

Не выявлено достоверной связи с факторами риска ишемической болезни сердца генотипов *СЕТР*D/*D* и *СЕТР*D/*G*. Среди больных якутской национальности достоверно чаще, чем среди больных некоренной национальности, встречается генотип *СЕТР*D/*G*.

7. По результатам анализа 5-летнего катamnестического наблюдения отмечены наиболее значимые факторы смертности: старческий возраст, гипертрофия левого желудочка, высокий функциональный класс стенокардии напряжения, хроническая сердечная недостаточность с выраженными изменениями гемодинамики, перенесенный инфаркт миокарда (крупноочаговый), а также курение. Из сопутствующих заболеваний наиболее частой причиной смертности являются онкологические заболевания различной локализации и инсульты.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки факторов риска развития ишемической болезни сердца у больных гериатрического возраста рекомендуется учитывать этническую принадлежность, возраст и пол.

2. С целью улучшения состояния сердечно-сосудистой системы и предотвращения кардиоваскулярного риска в группе больных гериатрического возраста желательно: снижение уровня систолического и диастолического давления, придерживаясь рекомендаций ВОЗ/МОАГ (1999) и ВНОК (2001); ведение контроля за постоянным приемом гипотензивных препаратов; нормализация массы тела; достижения целевых уровней основных показателей липидов крови; повышение двигательной активности; отказ от вредных привычек (в первую очередь – от курения).

3. Выявленная высокая распространенность основных факторов риска ИБС в группе больных пожилого, старческого возраста и долгожителей некоренной и коренной национальности, обосновывает: проведение динамичного диспансерно-поликлинического наблюдения; формирования учебных программ; проведения мероприятий вторичной профилактики; разработку региональных нормативов состояния сердечно-сосудистой системы для людей гериатрического возраста в условиях Крайнего Севера.

4. При проведении мероприятий по первичной и вторичной профилактике ИБС рекомендуется учитывать генотипические характеристики пациентов.

5. Выявленные специфичные факторы риска и особенности клинического течения ишемической болезни сердца у людей пожилого, старческого возраста и долгожителей некоренной и коренной национальности целесообразно включить для разработки программ при подготовке студентов медицинских учебных заведений, факультетов последипломного обучения врачей и организаторов здравоохранения Республики Саха (Якутия).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах, включенных в Перечень ВАК

Министерства образования и науки Российской Федерации

1. Изучение полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента (*ACE I/D*) и гена белка-переносчика эфиров холестерина (*CETP D442G*) у больных ИБС старших возрастных групп, проживающих в Якутии / Н.С. Архипова, Е.К. Попова, Л.В. Григорьева, А.Л. Арьев // Якутский медицинский журнал. – 2011. – № 1 (33). – С. 40-42.
2. Особенности липидного профиля коренного и некоренного населения Республики Саха (Якутия) старших возрастных групп с ишемической болезнью сердца / Н.С. Архипова, Е.К. Попова, Л.В. Григорьева, А.Л. Арьев // Успехи геронтологии. – 2010. – Т. 23, № 4. – С. 606-610.
3. Проблемы эпидемиологии атеросклероза на Севере и вопросы организации проспективных научных исследований на базе ЯНЦ СО РАМН / М.И. Томский, В.П. Николаев, Р.В. Яковлев, Д.Г. Тихонов, А.С. Гольдерова, Н.С. Архипова, З.Н. Кривошапкина, С.Д. Ефремова // Якутский медицинский журнал. – 2008. – № 3 (23). – С. 34-35.
4. Этнические особенности факторов риска развития атеросклероза и ишемической болезни сердца у гериатрического контингента республики Саха (Якутия) / Н.С. Архипова, А.Л. Арьев, Е.К. Попова, Л.В. Григорьева, М.И. Томский, Л.С. Козина // Успехи геронтологии. – 2011. – Т. 24, № 3. – С. 347-351.

Тезисы докладов

5. Артериальная гипертония у больных ишемической болезнью сердца в возрасте 60 лет и старше, проживающих в Якутии / Н.С. Архипова, Е.К. Попова, А.Л. Арьев // Сборник трудов юбилейной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы геронтологии и гериатрии». – СПб., 2011. – С. 138-139.
6. Генетические особенности ишемической болезни сердца в пожилом и старческом возрасте / Л.В. Григорьева, Н.С. Архипова, Е.К. Попова, Л.В. Тарабукина, Е.С. Кылбанова, Э.К. Хуснутдинова // Сердечно-сосудистая патология в Арктическом регионе: фундаментальные и прикладные аспекты: Тезисы докладов научно-практической конференции. – Якутск, 2008. – С. 40.
7. Исследование полиморфизма *D442G* гена белка-переносчика эфиров холестерина у якутов в зависимости от возраста / Л.В. Григорьева, Н.С. Архипова, Е.К. Попова, В.М. Николаев, Э.К. Хуснутдинова // Здоровье и качество жизни пожилого населения Якутии: Тез. научно-практической конференции. – Якутск, 2010. – С. 60-61.
8. Особенности артериальной гипертонии у лиц старческого возраста / Е.К. Попова, Н.С. Архипова, Л.В. Григорьева, Н.П. Макарова // Здоровье и качество жизни пожилого населения Якутии: Тезисы научно-практической конференции. – Якутск, 2010. – С. 84-86.

9. Особенности липидов крови в старшей возрастной группе с сердечно-сосудистой патологией / Н.С. Архипова, Е.К. Попова, Л.В. Григорьева, А.И. Яковлева, С.Д. Ефремова // Здоровье и качество жизни пожилого населения Якутии: Тез. научно-практической конференции. – Якутск, 2010. – С. 46-47.
10. Особенности сердечно-сосудистой системы у мужчин коренной национальности пожилого, старческого возраста и долгожителей Якутии / Н.С. Архипова, Е.К. Попова, Л.В. Григорьева // Сердечно-сосудистая патология в Арктическом регионе: фундаментальные и прикладные аспекты: Тезисы докладов научно-практической конференции. – Якутск, 2008. – С. 68.
11. Особенности течения ИБС у коренных мужчин пожилого, старческого возраста и долгожителей Республики Саха (Я) / Н.С. Архипова, Е.К. Попова, Л.В. Григорьева, А.И. Яковлева, С.Д. Ефремова // Актуальные вопросы обязательного медицинского страхования в РС(Я): Матер. научно-практической конференции. – Якутск, 2009. – С. 141-144.
12. Полиморфизм генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний у якутов старческого возраста / Л.В. Григорьева, Э.К. Хуснутдинова, Е.С. Кылбанова, Н.С. Архипова, Е.К. Попова, О.Е. Мустафина, В.В. Паук, Т.Р. Насибуллин // Молекулярно-клеточные аспекты патологии человека на Севере: Тез. докладов научно-практической конференции. – Якутск, 2007. – С. 58.
13. Прогноз течения ишемической болезни сердца у лиц старших возрастных групп с постинфарктным кардиосклерозом / Н.С. Архипова, Е.К. Попова, Л.В. Григорьева, А.И. Яковлева, С.Д. Ефремова // Здоровье и качество жизни пожилого населения Якутии: Тезисы научно-практической конференции. – Якутск, 2010. – С. 83-84.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ, ИСПОЛЬЗОВАННЫХ В АВТОРЕФЕРАТЕ

АГ	– артериальная гипертензия
ГЛЖ	– гипертрофия левого желудочка
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМ	– инфаркт миокарда
ИМТ	– индекс массы тела
ИСАГ	– изолированная систолическая артериальная гипертензия
КА	– коэффициент атерогенности
ЛЖ	– левый желудочек
ОХС	– общий холестерин
ПИКС	– постинфарктный кардиосклероз
ПИМ	– перенесенный инфаркт миокарда
ПДРФ	– полиморфизм длин рестрикционных фрагментов
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
САД	– систолическое артериальное давление
СЕТР	– ген белка-переносчика эфиров холестерина
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	– триглицериды
ФК	– функциональный класс
ФР	– факторы риска
ХС ЛПВП	– холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛПНП	– холестерин липопротеидов низкой плотности
ХС ЛПОНП	– холестерин липопротеидов очень низкой плотности
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
АСЕ	– ген ангиотензинпревращающего фермента (angiotensin-converting enzyme)

АРХИПОВА Наталья Спартаковна Клинические и генотипические предикторы ишемической болезни сердца у различных этнических групп населения пожилого и старческого возраста Республики Саха (Якутия) // Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.30 - СПб., 2011. 27 с.

Подписано в печать «02» сентября 2011. Формат 60*84 1/16.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 1,0.

Тираж 100 экз. Заказ 22.

Отпечатано с готового оригинал-макета.

ЗАО «Принт-Экспресс»

197376, С.-Петербург, ул. Большая Монетная, 5, лит. А