

- in combat casualties. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013; 75 (2; 2): 215-220.
13. Stojko YuM, Liadov KV. Profilaktika tromboembolicheskikh oslozhneniy u hirurgicheskikh bol'nykh v mnogoprofil'nom stacionare: Metod. rekomendacii [Prevention of thromboembolic complications in surgical patients in a multidisciplinary hospital: Method. Recommendations]. Moskva [Moscow]: Medicina [Medicine]. 2004; 26 p.
14. Isenbarger DW, Atwood JE, Scott PT, Bateson T, Coyle LC, Gillespie DL, Pearse LA, Villines TC, Cassimatis DC, Finelli LN, Taylor AJ, Grabenstein JD. Venous thromboembolism among United States soldiers deployed to Southwest Asia. *Cardiovasc Surg.* 1993; 1 (1): 3-6.
15. Barinov VE, Lobastov KV, Schastlivcev IV, Caplin SN, Laberko LA, Brehov EI, Bojarincev VV. Prediktory razvitiya venoznykh tromboembolicheskikh oslozhneniy u operirovannykh pacientov iz gruppy vysokogo riska [Predictors of venous thromboembolic complications in operated patients at high risk]. *Flebologiya [Phlebology]*. 2014; 1: 21-30.

© Ю.О. Останина, Д.А. Яхонтов, 2018

УДК 616.12-005.4-053-07:576.316.24

DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(1).44-49

ДЛИНА ТЕЛОМЕР У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

ОСТАНИНА ЮЛИЯ ОЛЕГОВНА, ассистент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 630091, Новосибирск, Красный просп., 52, e-mail: Julia679@yandex.ru

ЯХОНТОВ ДАВЫД АЛЕКСАНДРОВИЧ, докт. мед. наук, профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 630091, Новосибирск, Красный просп., 52, e-mail: mich99@mail.ru.

Реферат. Цель исследования — оценить относительную длину теломер, выявить корреляционные зависимости относительной длины теломер и независимые предикторы, влияющие на укорочение относительной длины теломер у больных ишемической болезнью сердца разных возрастных групп. **Материал и методы.** В исследовании участвовало 106 больных (мужчины) стабильной стенокардией напряжения I—III функционального класса: 59 человек молодого и среднего возраста (52 [46,5; 55] года) — 1-я группа и 47 пожилых (64 [62; 67] года; $p < 0,001$) — 2-я группа. Оценивались анамнестические данные, результаты коронарографии, метаболические параметры, данные ультразвукового исследования сердца и брахиоцефальных артерий, матричная металлопротеиназа-9 (ММП-9), интерлейкин 6, 8, 10, относительная длина теломер и жесткость сосудов. **Результаты и их обсуждение.** Относительная длина теломер у больных стабильной стенокардией напряжения была сопоставима по группам ($p = 0,058$), как и частота их укорочения ($p = 0,844$). У больных ишемической болезнью сердца молодого и среднего возраста уменьшение относительной длины теломер отрицательно коррелировало с индексом массы миокарда левого желудочка ($r = -0,345$; $p = 0,034^*$), уровнем креатинина ($r = -0,335$; $p = 0,014^*$) и показателем лодыжечно-плечевого индекса ($r = -0,308$; $p = 0,033^*$), а у больных стабильной стенокардией напряжения пожилого возраста относительная длина теломер отрицательно коррелировала со значениями окружности талии ($r = -0,334$; $p = 0,033^*$), индекса массы тела ($r = -0,324$; $p = 0,039^*$), цифрами офисного систолического артериального давления ($r = -0,355$; $p = 0,023^*$) и диастолического артериального давления ($r = -0,324$; $p = 0,039^*$), а также с длительностью артериальной гипертензии ($r = -0,389$; $p = 0,012^*$). На основании многофакторного регрессионного анализа выявлены различные предикторы относительной длины теломер в зависимости от возраста. **Выводы.** Учитывая тот факт, что относительная длина теломер является характерным признаком синдрома раннего сосудистого старения, можно предположить наличие высокой частоты данного синдрома у пациентов с ишемической болезнью сердца молодого и среднего возраста. Исходя из выявленных клинических особенностей и метаболических нарушений, следует говорить о многофакторной природе сосудистого старения и раннего дебюта ишемической болезни сердца у лиц молодого и среднего возраста.

Ключевые слова: артериальная жесткость, ишемическая болезнь сердца, сосудистое старение, матричная металлопротеиназа-9, теломеры.

Для ссылки: Останина, Ю.О. Длина теломер у больных ишемической болезнью сердца разных возрастных групп / Ю.О. Останина, Д.А. Яхонтов // Вестник современной клинической медицины. — 2018. — Т. 11, вып. 1. — С. 44—49. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(1).44—49.

TELOMERE LENGTH IN PATIENTS OF DIFFERENT AGE WITH CORONARY HEART DISEASE

OSTANINA JULIA O., assistant of professor of the Department of pharmacology, clinical pharmacology and evidence-based medicine of Novosibirsk State Medical University, Russia, 630091, Novosibirsk, Krasniy ave., 52, e-mail: julia679@yandex.ru
YAKHONTOV DAVYD A., D. Med. Sci., professor of the Department of internal medicine, hematology and transfusiology of Novosibirsk State Medical University, Russia, 630091, Novosibirsk, Krasniy ave., 52, e-mail: mich99@mail.ru

Abstract. Aim. Telomere relative length has been assessed, correlation between telomere relative length and independent predictors that affect telomere relative length reduction has been identified in coronary heart disease patients of different age. **Material and methods.** 106 patients (men) with I—III class stable angina pectoris including 59 young and middle-aged ones (52 [46,5; 55] years) — group 1 and 47 elderly persons (64 [62; 67] years, $p < 0,001$) — group 2, have participated in the study. Patient history, coronary angiography findings, metabolic parameters, coronary and brachiocephalic arteries ultrasound results, matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), interleukin 6, 8, 10, telomere relative length and vessel stiffness have been assessed. **Results and discussion.** Telomere relative length was comparable

in both groups of patients with stable angina pectoris ($p=0,058$) as well as the frequency of its reduction ($p=0,844$). Negative correlation was revealed between telomere relative length and left ventricle myocardial mass index ($r = -0,345$; $p=0,034$), creatinine level ($r = -0,335$; $p=0,014$) and ankle brachial index ($r = -0,308$; $p=0,033$) in young and middle age patients with coronary heart disease. In elderly patients telomere relative length negatively correlated with waist circumference ($r = -0,34$; $p=0,033$), body mass index ($r = -0,324$; $p=0,039$), systolic ($r = -0,355$; $p=0,023$) and diastolic ($r = -0,324$; $p=0,039$) blood pressure as well as with history of hypertension ($r = -0,389$; $p=0,012$). Various age dependant telomere relative length predictors were revealed by multidimensional regression analysis. **Conclusion.** Considering the fact that telomere relative length is a typical feature of early vascular aging syndrome, it is possible to assume frequent presence of this syndrome in coronary heart disease patients of young and middle age. Proceeding from revealed clinical features and metabolic disorders, it is necessary to talk about the multifactor nature of vascular aging and about the early debut of coronary heart disease in young and middle-aged persons.

Key words: arterial stiffness, coronary heart disease, vascular aging, matrix metalloproteinase-9, telomere.

For reference: Ostanina JO, Yakhontov DA. Telomer length in patients of different age with coronary heart disease. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2018; 11 (1): 44-49. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(1).44-49.

Актуальность. Теломеры — образования, локализующиеся на конце хромосом и защищающие последние от сплайсинга [1, 2]. Теломеры укорачиваются при каждом клеточном делении, причем этот процесс происходит весьма предсказуемо до развития апоптоза, который является заключительным этапом укорочения теломер [3]. Учитывая возрастающую тенденцию к апоптозу с возрастом, длина теломер представляется маркером биологического старения. Fuster et al. [4] рассмотрели длину теломер в связи с кардиоваскулярными заболеваниями и старением сосудов. Было показано, что более короткие теломеры ассоциируются с атеросклерозом [5], ишемической болезнью сердца (ИБС) [6, 7], а также с сахарным диабетом (СД) 1-го и 2-го типа, нарушением толерантности к глюкозе и инсулинорезистентностью [8, 9]. Метаанализ нескольких проспективных исследований показал ассоциацию повышенного риска ИБС с укорочением лейкоцитарных теломер [10, 11]. Поскольку длина теломер рассматривается как маркер биологического статуса предыдущего деления клеток и повреждения дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) на фоне воспаления и окислительного стресса, она может быть интегрирована в текущую модель стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и использоваться для оценки индивидуального лечения [12].

Целью исследования было оценить относительную длину теломер (ОДТ), выявить корреляционные зависимости ОДТ и независимые предикторы, влияющие на укорочение ОДТ у больных ИБС разных возрастных групп.

Материал и методы. В исследовании участвовало 106 больных (мужчины) со стабильной стенокардией напряжения (СН) I—III функционального класса, в том числе 59 человек молодого и среднего возраста (52 [46,5; 55] года) — 1-я группа и 47 пожилых (64 [62; 67] года; $p<0,001$) — 2-я группа. Критериями исключения были женский пол, СД, инфаркт миокарда давностью менее 6 мес, онкологические и аутоиммунные заболевания, хронические заболевания в стадии обострения, острые инфекционные и психические заболевания. У всех больных ИБС была подтверждена результатами коронароангиографии, указывающими на наличие атеросклеротического поражения любой коронарной артерии. Проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) сердца и брахиоцефальных артерий (БЦА). Содержание матричной металло-

протеиназы-9 (ММП-9) определяли с помощью тест-системы Human MMP-9 Immunoassay (США). С-реактивный белок (СРБ) определялся с помощью тест-системы ELISA (Biomerica). Выделение ДНК проводилось стандартным методом при помощи набора для выделения геномной ДНК «ДНК-Экстран» (Синтол, Россия). Оценку ОДТ проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с использованием праймеров и протокола проведения реакции [13] и наборов ферментов с красителем EVA-green (Синтол, Россия) на приборе Bio-Rad CFX (США). Теломерные последовательности считались укороченными, если отношение было менее 1 у.е. и удлинненными — если более 1 у.е. [13]. Определение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (СЛСИ) как специфического маркера жесткости артериальной стенки и лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) как показателя, отражающего степень атеросклеротического стеноза или окклюзии артерий нижних конечностей, проводилось с использованием сфигмоманометра VaSera VS-1500N (Fukuda Denshi, Япония). Показатели СЛСИ оценивались в зависимости от возраста и сопоставлялись с данным по российской популяции [13]. Диагностическим критерием окклюзии артерий нижних конечностей считали ЛПИ $< 0,9$. Также определялся индекс аугментации (ИА) — показатель растяжимости сосудистой стенки, взаимосвязанный с жесткостью аорты и увеличивающийся с возрастом и прогрессированием атеросклероза [14, 15].

Статистические методы исследования. Все статистические расчеты проводились в программе Rstudio (version 0.99.879 — © 2009—2016 RStudio, Inc., USA, 250 Northern Ave, Boston, MA 02210 844-448-121, info@rstudio.com) на языке R [R Core Team (2015). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>]. Для сравнения показателей между группами использовался непараметрический U-критерий Манна — Уитни. Дескриптивные характеристики представлены в виде медианы [первый квартиль, третий квартиль] для числовых данных, процентов [нижняя граница 95% доверительный интервал (ДИ); верхняя граница 95% ДИ] — для категориальных данных с вычислением границ ДИ по формуле Вильсона. Для статистической проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений в сравниваемых группах использовался

непарный U-критерий Манна — Уитни, производился расчет смещения распределений с построением 95% доверительного интервала для смещения. Для сравнения бинарных и категориальных показателей применялся точный двусторонний критерий Фишера. Попарные ассоциации исследовались путем расчета коэффициентов корреляции Спирмена. Многофакторной линейной регрессии выявлялись предикторы размера теломер. Оптимальные модели многофакторных регрессий строились методами прямого и обратного шага. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p=0,05$, т.е. различие считалось статистически значимым, если $p<0,05$. Нижняя граница доказательной мощности бралась равной 80%.

Результаты и их обсуждение. При оценке ОДТ у больных ССН разных возрастных групп достоверных различий получено не было. ОДТ составила 0,84 [0,2; 1,9] у.е. в 1-й группе и 0,3 [0,09; 1,2] у.е. во 2-й группе ($p=0,058$). При этом укорочение ОДТ было зафиксировано у 35 (59,3% [47,2%; 71,4%]) больных молодого и среднего возраста и у 29 (61,7% [47,1%; 74,3%]) больных в группе пожилых также без достоверных различий ($p=0,844$). Далее пациенты каждой группы были разделены на 2 подгруппы в зависимости от показателей ОДТ, проведено сравнение в подгруппах по имеющимся клиническим, лабораторным и инструментальным показателям. Среди пациентов молодого и среднего возраста в первую подгруппу вошли 35 человек с укороченной ОДТ (0,53 [0,1; 0,84] у.е.), во вторую — 24 человека с неизменной ОДТ (2,51 [1,95; 4,3] у.е.), $p<0,001$. Оказалось, что у больных с укороченной ОДТ показатель индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) был выше, что составило 121,51 [107,17; 143,34] при 97,6 [82,38; 113,95] в подгруппе с неукороченными теломерами; $p=0,021$. По остальным показателям подгруппы не отличались. Пациенты 2-й группы также были разделены на 2 подгруппы в зависимости от ОДТ. В 1-ю подгруппу вошли 29 человек с укороченной ОДТ (0,15 [0,05; 0,34] у.е.), во 2-ю — 18 человек с неизменной ОДТ (1,75 [1,43; 2,35] у.е.), $p<0,001$. Подгруппы были сопоставлены по тем же показателям, что и больные 1-й группы. Показатель индекса массы тела (ИМТ) в 1-й под-

группе был выше и составил 30,19 [28,5; 35,15] кг/м², во 2-й — 28,61 [27,13; 30,71] кг/м²; $p=0,043$. Также у лиц пожилого возраста с укороченными теломерами достоверно чаще встречался гемодинамически значимый коронарный атеросклероз и реже гемодинамически незначимый. В остальном подгруппы не различались.

При проведении корреляционного анализа в 1-й группе были выявлены достоверные обратные (отрицательные) корреляционные связи ОДТ с увеличением ИММЛЖ ($r = -0,345$; $p=0,034^*$), повышением уровня креатинина ($r = -0,335$; $p=0,014^*$) и увеличением показателя ЛПИ ($r = -0,308$; $p=0,033^*$). Увеличение ИММЛЖ и ЛПИ у больных ИБС молодого и среднего возраста указывает на процессы ремоделирования сердечно-сосудистой системы, включая атеросклеротическое поражение сосудов нижних конечностей, что, в свою очередь, лишь подтверждает активность процессов старения в этой группе. Во 2-й группе ОДТ также уменьшалась при увеличении окружности талии ($r = -0,334$; $p=0,033^*$), увеличении ИМТ ($r = -0,324$; $p=0,039^*$), увеличении размера аорты ($r = -0,279$; $p=0,077$), повышении цифр офисного систолического артериального давления (САД) ($r = -0,355$; $p=0,023^*$) и диастолического артериального давления (ДАД) ($r = -0,324$; $p=0,039^*$). Кроме того, с уменьшением ОДТ отрицательно коррелировала длительность артериальной гипертонии (АГ) ($r = -0,389$; $p=0,012^*$), что подтверждалось большей ОДТ у пациентов с менее продолжительным гипертоническим анамнезом ($r = -0,353$; $p=0,026^*$). Зависимость ОДТ от цифр артериального давления, также как и от длительности гипертонического анамнеза и показателей ИМТ, было выявлено только у лиц пожилого возраста. В группе молодых подобных корреляционных связей получено не было.

Для выявления факторов, влияющих на размер теломер как маркера раннего старения [1, 2], проводился регрессионный анализ. Путем построения моделей однофакторных и многофакторных регрессий выявлялись значимые предикторы укорочения теломер. В 1-й группе однофакторные модели выявили отдельные статистически значимые предикторы, влияющие на ОДТ (табл. 1).

Таблица 1

Модели линейной регрессии ОДТ в группе молодых

Фактор	Однофакторная модель		Оптимальная многофакторная модель	
	Коэффициент [95% ДИ]	p	Коэффициент [95% ДИ]	p
Пересечение			-0,74 [-4,98; 3,50]	0,722
Офисное САД, мм рт.ст.	0,02 [0,01; 0,04]	0,014*		
Повышение САД	0,88 [0,11; 1,65]	0,026*		
Прием БАБ	0,88 [0,056; 1,70]	0,037*		
ИЛ-1R, пг/мл	-0,002 [-0,003; 0]	0,045*		
Повышение ИЛ-1R	-1,35 [-2,67; -0,03]	0,045*		
ОХС, ммоль/л	0,27 [0,00; 0,53]	0,049*		
ИММЛЖ, г/м ²	-0,01 [-0,03; 0,00]	0,069	-0,02 [-0,03; 0,00]	0,019*
ИМТ, кг/м ²	0,08 [-0,012; 0,16]	0,091	0,08 [-0,023; 0,184]	0,122
Снижение ЛПВП ≤ 1 ммоль/л	-0,86 [-1,92; 0,19]	0,106	-0,68 [-1,65; 0,29]	0,163
Глюкоза, ммоль/л	0,27 [-0,11; 0,66]	0,16	0,27 [-0,07; 0,61]	0,120

Примечание: *обозначены статистически значимые предикторы при $p<0,05$.

Важно учитывать и тот факт, что именно комбинация факторов риска, а не каждый отдельный фактор риска по отдельности, может приводить к укорочению теломер [16]. На основании результатов, полученных при проведении однофакторного регрессионного анализа, была построена многофакторная оптимальная регрессионная модель, в которую вошли показатели ИММЛЖ, ИМТ, липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) ≤ 1 ммоль/л и уровень глюкозы. Был выявлен один значимый фактор, влияющий на ОДТ, — ИММЛЖ. Увеличение ИММЛЖ на 1 г/м² уменьшает ОДТ на $-0,01$ [$-0,03$; $0,00$] ед. ($p=0,019$) при неизменных значениях других предикторов модели: ИМТ, уровня ЛПВП ≤ 1 ммоль/л и глюкозы (см. табл. 1). То есть повышение ИММЛЖ в совокупности с показателями ИМТ, уровнем ЛПВП ≤ 1 ммоль/л и глюкозы достоверно уменьшает ОДТ. Последние показатели являются значимыми в общей многофакторной модели, хотя статистической достоверности получено не было. Вероятно, необходим больший размер выборки. В то же время многофакторная модель объясняет только 40% индивидуальной изменчивости размера теломер (значение коэффициента детерминации $R^2 = 0,401$), что может указывать на необходимость поиска других факторов, влияющих на размер теломер в группе пациентов молодого и среднего возраста, не рассмотренных в данном исследовании. Попытки статистического расчета предикторов ОДТ предложены и в работах И.Д. Стражеско и соавт., с помощью логистического регрессионного анализа модели они объясняли 52,6—55,5% вероятного предсказания наличия «коротких» теломер [17]. Однако в это исследование были включены мужчины и женщины в возрасте от 25 до 91 года, а критериями исключения были атеросклероз и любые ССЗ [17].

Учитывая это, необходимо дальнейшее изучение факторов, влияющих на размер теломер у больных ИБС молодого и среднего возраста, не рассмотренных в данном исследовании. Это позволит более полно понять механизмы раннего появления ИБС через понимание факторов, влияющих на ОДТ как маркера раннего старения.

Во 2-й группе однофакторные модели также выявили отдельные статистически значимые предикторы, влияющие на ОДТ (табл. 2).

На основании результатов, полученных при проведении однофакторного регрессионного анализа, была построена многофакторная оптимальная регрессионная модель, в которую вошли показатели КСР ЛЖ, офисное САД, наследственность, ударный объем (УО) и креатинин. Из них выявлены значимые предикторы ОДТ: увеличение офисного САД на 1 мм рт.ст. уменьшает ОДТ на $-0,03$ [$-0,06$; $0,01$] ед. ($p=0,013$), увеличение УО на 1 мл уменьшает ОДТ на $-0,04$ [$-0,08$; $0,01$] ед. ($p=0,016$), увеличение креатинина на 1 моль/л уменьшает ОДТ на $-0,02$ [$-0,01$; $0,047$] ед. ($p=0,027$) при неизменных значениях других предикторов модели. Многофакторная модель объясняет 85% индивидуальной изменчивости размера теломер (значение коэффициента детерминации $R^2 = 0,846$), что может указывать на полноту модели и предикторов ОДТ, рассмотренных в данном исследовании.

Выводы. Относительная длина теломер у больных ССН была сопоставима по группам ($p=0,058$), как и частота их укорочения ($p=0,844$). У больных ИБС молодого и среднего возраста уменьшение ОДТ отрицательно коррелировало с ИММЛЖ ($r = -0,345$; $p=0,034^*$), уровнем креатинина ($r = -0,335$; $p=0,014^*$) и показателем ЛПИ ($r = -0,308$; $p=0,033^*$), а у больных ССН пожилого возраста ОДТ отрицатель-

Т а б л и ц а 2

Модели линейной регрессии ОДТ в группе пожилых людей

Фактор	Однофакторные модели		Оптимальная многофакторная модель	
	Коэффициент [95% ДИ]	p	Коэффициент [95% ДИ]	p
Пересечение			14,12 [5,71; 22,53]	0,046*
КСР ЛЖ	1,26 [0,43; 2,09]	0,004*	1,26 [-0,25; 2,78]	0,618
Офисное САД	-0,03 [-0,047; -0,01]	0,004*	-0,03 [-0,06; 0,01]	0,013*
Объем талии	-0,08 [-0,14; -0,03]	0,005*		
Мочевина	0,32 [0,10; 0,55]	0,006*		
ИМТ	-0,11 [-0,19; -0,03]	0,009*		
Инсульт	2,24 [0,60; 3,89]	0,009*		
Дебют ИБС в молодом возрасте	2,22 [0,57; 3,87]	0,01*		
КСР ЛЖ	1,29 [0,27; 2,31]	0,015*		
Офисное ДАД	-0,04 [-0,07; -0,01]	0,018*		
ФВ	-0,07[-0,13; -0,01]	0,021*		
ИЛ-1	0,28 [0,03; 0,53]	0,028*		
Повышение ИЛ-1	1,70 [0,20; 3,20]	0,028*		
Повышение САД	-1,03 [-1,96; -0,10]	0,03*		
Наследственность	-0,88 [-1,79; 0,03]	0,057	0,44 [-0,77; 1,65]	0,495
Ударный объем	-0,04 [-0,08; 0,01]	0,095	-0,08 [-0,11; -0,04]	0,016*
Частота АКШ	1,07 [-0,32; 2,46]	0,127		
Курение	0,71 [-0,22; 1,64]	0,131		
Креатинин	0,02 [-0,01; 0,047]	0,178	-0,09 [-0,15; -0,02]	0,027*
Длительность АГ	-0,04 [-0,09; 0,02]	0,194		

Примечание: *обозначены статистически значимые предикторы при $p<0,05$.

но коррелировала со значениями окружности талии ($r = -0,334$; $p=0,033^*$), ИМТ ($r = -0,324$; $p=0,039^*$), цифрами офисного САД ($r = -0,355$; $p=0,023^*$) и ДАД ($r = -0,324$; $p=0,039^*$), а также с длительностью АГ ($r = -0,389$; $p=0,012^*$). На основании регрессионного анализа выявлено, что увеличение ИММЛЖ на 1 г/м^2 уменьшает ОДТ на $-0,01 [-0,03; 0,00]$ ед. ($p=0,019$) у пациентов молодого и среднего возраста, а увеличение офисного САД на 1 мм рт.ст. уменьшает размер теломер на $-0,03 [-0,06; 0,01]$ ед. ($p=0,013$), увеличение ударного объема на 1 мл уменьшает размер теломер на $-0,04 [-0,08; 0,01]$ ед. ($p=0,016$), увеличение уровня креатинина на 1 моль/л уменьшает размер теломер на $-0,02 [-0,01; 0,047]$ ед. ($p=0,027$) у больных пожилого возраста.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Continuous vs intermittent blood pressure measurements in estimating 24-h average blood pressure / M. Di Rienzo, G. Grassi, A. Pedotti [et al.] // Hypertension. — 1983. — Vol. 5. — P.264—269.
2. Parati G. Blood pressure variability: its measurement and significance in hypertension / G. Parati, A. Faini, M. Valentini // Curr. Hypertens. Rep. — 2006. — Vol. 8. — P.199—204.
3. Telomeres and their role in aging and longevity / I.P. Tzanetakou, R. Nzietchueng, D.N. Perrea [et al.] // Curr. Vasc. Pharmacol. — 2014. — Vol. 12. — P.726—734.
4. Parati G. Analysis and interpretation of 24-h blood pressure profiles: appropriate mathematical models may yield deeper understanding / G. Parati, B. Vrijens, G. Vincze // Am. J. Hypertens. — 2008. — Vol. 21. — P.123—125.
5. Драпкина, О. М. Длина теломер и атеросклероз / О.М. Драпкина, Р.Н. Шепель // Российский кардиологический журнал. — 2016. — № 9. — С.84—89.
6. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators / J.A. Staessen, L. Thijs, R. Fagard [et al.] // JAMA. — 1999. — Vol. 282. — P.539—546.
7. A new method for assessing 24-h blood pressure variability after excluding the contribution of nocturnal blood pressure fall / G. Bilo, A. Giglio, K. Styczkiewicz [et al.] // J. Hypertens. — 2007. — Vol. 25. — P.2058—2066.
8. International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) investigators. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study / J. Boggia, Y. Li, L. Thijs [et al.] // Lancet. — 2007. — Vol. 370. — P.1219—1229.
9. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability / L. Mena, S. Pintos, N.V. Queipo [et al.] // J. Hypertens. — 2005. — Vol. 23. — P.505—511.
10. Identification of seven loci affecting mean telomere length and their association with disease / V. Codd, C.P. Nelson,

E. Albrecht [et al.] // Nat. Genet. — 2013. — Vol. 45. — P.422—427.

11. Leucocyte telomere length and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis / P.C. Haycock, E.E. Heydon, S. Kaptoge [et al.] // BMJ. — 2014. — Vol. 349. — P.4227.
12. Yeh, J.K. Telomeres and Telomerase in Cardiovascular Diseases / J.K. Yeh, C.Y. Wang // Genes (Basel). — 2016. — Vol. 7 (9). — P.58.
13. Cawthon, R.M. Telomere length measurement by a novel monochrome multiplex quantitative PCR method / R.M. Cawthon // Nucleic. Acids Res. — 2009. — Vol. 37. — P.e.21.
14. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике / Ю.А. Васюк, С.В. Иванова, Е.Л. Школьник [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2016. — № 15. — С.4—19.
15. Национальные рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией (Российский согласительный документ). Часть 1. Периферические артерии / В.С. Аракелян, О.Л. Барбараш, Е.В. Болотова [и др.]. — М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2010. — 176 с.
16. Mancia, G. Importance of smooth and sustained blood pressure control in preventing cardiovascular morbidity and mortality / G. Mancia, G. Parati // Blood Press Suppl. — 2001. — № 3. — P.26—32.
17. Взаимосвязь между факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и длиной теломер лейкоцитов / И.Д. Стражеско, О.Н. Ткачева, Д.У. Акашева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2016. — Т. 15, № 3. — С.52—57.

REFERENCES

1. Di Rienzo M, Grassi G, Pedotti A et al. Continuous vs intermittent blood pressure measurements in estimating 24-h average blood pressure. Hypertension. 1983; 5: 264—269.
2. Parati G, Faini A, Valentini M. Blood pressure variability: its measurement and significance in hypertension. Curr Hypertens Rep. 2006; 8: 199—204.
3. Tzanetakou IP, Nzietchueng R, Perrea DN et al. Telomeres and their role in aging and longevity. Curr Vasc Pharmacol. 2014; 12: 726—734.
4. Parati G, Vrijens B, Vincze G. Analysis and interpretation of 24-h blood pressure profiles: appropriate mathematical models may yield deeper understanding. Am J Hypertens. 2008; 21: 123—125.
5. Drapkina OM, SHepel' RN. Dlina telomer i ateroskleroz [Length telomeres and atherosclerosis]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Cardiology Journal]. 2016; 9: 84—89.
6. Staessen JA, Thijs L, Fagard R et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. JAMA. 1999; 282: 539—546.
7. Bilo G, Giglio A, Styczkiewicz K et al. A new method for assessing 24-h blood pressure variability after excluding the contribution of nocturnal blood pressure fall. J Hypertens. 2007; 25: 2058—2066.
8. Boggia J, Li Y, Thijs L et al. International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) investigators. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. Lancet. 2007; 370: 1219—1229.
9. Mena L, Pintos S, Queipo NV et al. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability. J Hypertens. 2005; 23: 505—511.

10. Codd V, Nelson CP, Albrecht E et al. Identification of seven loci affecting mean telomere length and their association with disease. *Nat. Genet.* 2013; 45: 422–427.
11. Haycock PC, Heydon EE, Kaptoge S et al. Leucocyte telomere length and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2014; 349: 4227.
12. Yeh JK, Wang CY. Telomeres and Telomerase in Cardiovascular Diseases. *Genes (Basel).* 2016; 7 (9): 58.
13. Cawthon RM. Telomere length measurement by a novel monochrome multiplex quantitative PCR method. *Nucleic Acids Res.* 2009; 37: 21.
14. Vasyuk YuA, Ivanova SV, SHkol'nik EL et al. Soglasovannoe mnenie rossijskih ehkspertov po ocenke arterial'noj zhestkosti v klinicheskoj praktike [The coordinated opinion of Russian experts on the assessment of arterial stiffness in clinical practice]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular therapy and prevention].* 2016; 15: 4-19.
15. Arakelyan VS, Barbarash OL, Bolotova EV et al. Nacional'nye rekomendacii po vedeniyu pacientov s sosudistoj arterial'noj patologiej (Rossijskij coglasitel'nyj dokument): CHast' 1. Perifericheskie arterii [National recommendations for management of patients with vascular arterial pathology (the Russian agreement): Part 1. Peripheral arteries]. Moskva: Izdatel'stvo NCSSKH imeni AN Bakuleva RAMN [Moscow: Publishing House NTSTSH them AN Bakuleva RAMS]. 2010; 176 p.
16. Mancia G, Parati G. Importance of smooth and sustained blood pressure control in preventing cardiovascular morbidity and mortality. *Blood Press Suppl.* 2001; 3: 26-32.
17. Strazhesko ID, Tkacheva ON, Akasheva DU et al. Vzaimosvyaz' mezhdru faktorami riska serdechno-sosudistyh zabolevanij i dlinoj telomer lejkocitov [The relationship between risk factors for cardiovascular disease and telomere length of leukocytes]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular therapy and prevention].* 2016; 15 (3): 52-57.

© В.Я. Провоторов, В.В. Киселева, Л.В. Белоконова, 2018

УДК 616.36-002-022-053.2-07:616.152.72-074

DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(1).49-52

К ВОПРОСУ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА А

ПРОВОТОРОВ ВЛАДИМИР ЯКОВЛЕВИЧ, докт. мед. наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 305007, Курск, ул. Сумская, 45г

КИСЕЛОВА ВИКТОРИЯ ВАЛЕНТИНОВНА, канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 305007, Курск, ул. Сумская, 45г

БЕЛОКОНОВА ЛЮДМИЛА ВЛАДИМИРОВНА, канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 305007, Курск, ул. Сумская 45г, e-mail: Ludmila2611@yandex.ru

Реферат. Цель исследования — оценить особенности изменения содержания железа в сыворотке крови в раннюю фазу вирусного гепатита А. **Материал и методы.** В период подъема заболеваемости вирусным гепатитом А было обследовано 85 больных, обратившихся за амбулаторной помощью с инфекционно-токсическим синдромом, которым ставился предварительный диагноз острая респираторная вирусная инфекция. Средний возраст обследуемых составил (10±5,4) года. Критерии исключения — тяжелые сопутствующие соматические заболевания. **Результаты и их обсуждение.** У 67 (79%) из 85 больных уровень сывороточного железа был ниже нормы и составлял в среднем (11,4±0,6) мкмоль/л, уровень билирубина и АЛТ были в пределах нормы. Этой группе больных впоследствии был поставлен окончательный диагноз «острая респираторная вирусная инфекция». У 18 (21%) больных уровень сывороточного железа был выше нормы, наряду с повышением концентрации железа в данной группе больных уровень АЛТ также был выше нормы и составлял в среднем (305,4±1,3) ЕД/л, а пигментная функция печени не была нарушена. Впоследствии этим больным был поставлен окончательный диагноз — вирусный гепатит А. **Вывод.** В продромальном периоде вирусного гепатита А даже минимальные значения концентрации ионов железа в сыворотке крови достоверно превышают максимальные показатели контрольной группы, что может служить одним из критериев ранней диагностики вирусного гепатита А.

Ключевые слова: вирусный гепатит А, сывороточное железо, дифференциальная диагностика, острая респираторная вирусная инфекция.

Для ссылки: Провоторов, В.Я. К вопросу ранней диагностики вирусного гепатита А / В.Я. Провоторов, В.В. Киселева, Л.В. Белоконова // Вестник современной клинической медицины. — 2018. — Т. 11, вып. 1. — С.49—52. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(1).49—52.

THE QUESTION OF EARLY VIRAL HEPATITIS A DIAGNOSIS

PROVOTOROV VLADIMIR YA., D. Med. Sci., professor of the Department of infectious diseases and epidemiology of Kursk State Medical University, Russia, Kursk, Sumscaya str., 45g

KISELEVA VICTORIA V., C. Med. Sci., associate professor, Head of the Department of infectious diseases and epidemiology of Kursk State Medical University, Russia, Kursk, Sumscaya str., 45g

BELOKONOVA LYUDMILA V., C. Med. Sci., associate professor of the Department of infectious diseases and epidemiology of Kursk State Medical University, Russia, Kursk, Sumscaya str., 45g e-mail: Ludmila2611@yandex.ru

Abstract. Aim. The features of the change in serum iron content in the early stage of viral hepatitis A were evaluated. **Material and methods.** During the period of the incidence of viral hepatitis A 85 patients have referred for outpatient care presenting an infectious toxic syndrome with a preliminary diagnosis of acute respiratory viral