

На правах рукописи

Кузьминых Наталья Александровна

**ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ИШЕМИЧЕСКИХ И
МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ МИОКАРДА У МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ
25–44 ЛЕТ**

3.1.20. Кардиология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Новосибирск – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

Научно-исследовательском институте терапии и профилактической медицины – филиале Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН)

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН

Рагино Юлия Игоревна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Каретникова Виктория Николаевна

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ, г. Кемерово), заведующая лабораторией патологии кровообращения, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор

Рябов Вячеслав Валерьевич

Научно-исследовательский институт кардиологии Томского национального исследовательского центра (НИИ кардиологии Томского НИМЦ, г. Томск), руководитель отделения неотложной кардиологии, заместитель директора по научной и лечебной работе

доктор медицинских наук, профессор

Яхонтов Давыд Александрович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск) профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва)

Защита состоится «_____» _____ 2025 года в 14:00 часов на заседании диссертационного совета 24.1.239.02 созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» по адресу: 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН (630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1, <http://www.iimed.ru>).

Автореферат разослан «_____» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

С.В. Мустафина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают лидировать в причинах смертности и инвалидизации населения трудоспособного возраста в мире и в России (Бойцов С. А. и соавт., 2018). Результаты эпидемиологических исследований, проведенных в Российской Федерации и за рубежом, показали тенденцию к увеличению распространенности ССЗ и их факторов риска среди населения молодого возраста (Вилков В. Г. и соавт., 2020; Андреев Е. Ю. и соавт., 2018; Jahangiry L. et al., 2021; Babahajiani M. et al., 2023).

Сердечно-сосудистые заболевания представляют собой многочисленные заболевания, но основное место в них занимают ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия (АГ), длительное течение которых приводит к развитию недостаточности кровообращения. Особенности образа жизни совместно с генетической предрасположенностью ускоряют развитие сердечно-сосудистых заболеваний, приводя к постепенному «омоложению» указанных заболеваний (Громнацкий Н. И., Петрова Г. А., 2007; Collins P. et al., 2016; Викторова И. А. и соавт., 2020).

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) обуславливает значительную часть всех смертей у лиц старше 35 лет (WHO Mortality Database, 2015; Townsend N. et al., 2016) и традиционно рассматривается как болезнь мужчин среднего возраста.

Традиционно в эпидемиологических исследованиях ИБС выявляют по присутствию электрокардиографических (ЭКГ) изменений, по стенокардии напряжения (СН)/инфаркту сердечной мышцы, которые устанавливаются при заполнении опросника Rose. Важным остается тот факт, что расшифровка ЭКГ занимает первостепенное место (Муромцева Г. А. и соавт., 2018; Калинина А. М. и соавт., 2015).

При популяционных исследованиях в отношении ССЗ и их факторов риска применяется стандартизованная оценка ЭКГ по Миннесотскому коду. Ряд классов ЭКГ классифицируется как изменения «ишемического характера» (зубцы Q-QS, депрессия сегмента ST, инверсия зубца T, определенные нарушения ритма и проводимости) и, вместе с положительным ответом на опросник Rose (Rose G., 1984) и документированной историей острых форм ИБС, используются для установления ИБС «по эпидемиологическим критериям», включая категории «Определенной ИБС» и «Возможной ИБС». Эти изменения ЭКГ могут не отражать непосредственно ишемию миокарда, верифицируются нагрузочными тестами менее чем в 20 % (Викторова И. А. и соавт., 2020; Cuspidi C. et al., 2019), и часто не подтверждаются коронарографически. В то же время изменения ЭКГ «ишемического характера» имеют прогностическое значение в отношении кардиоваскулярных исходов, общеприняты для сопоставимой оценки категории ИБС в различных популяциях и могут отражать субклинические проявления ишемии, в том числе, на фоне неизменных коронарных артерий.

Основополагающим для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний на ранних стадиях является изучение таких факторов риска как гиподинамия, лишний вес, курение табака. Результаты недавних эпидемиологических исследований, проведенных в Российской Федерации, показывают не только высокую приверженность к факторам кардиоваскулярного риска, но и тенденцию к максимальной их распространенности среди населения молодого возраста [He N. J. et al., 2018; Heiskanen J. S. et al., 2019).

Факторы риска ССЗ изначально приводят к развитию метаболических нарушений миокарда, непосредственные симптомы которых занимают весьма скромное место в клинической картине болезни. В основе этой патологии лежит нарушение нейроэндокринных влияний с развитием энергетического и электролитного дефицита сердечной мышцы, сопровождающегося тканевой гипоксией (Баранова Е. И. и соавт., 2015; He N. J. et al., 2018; Gulsin G. S. et al., 2018).

Решающее значение в оценке функционального состояния миокарда и диагностике его дистрофии имеют инструментальные исследования. Самым доступным и простым методом является электрокардиография, которая остается одним из самых изученных и широко применяемых методов диагностики, позволяющих выявлять нарушения ритма и проводимости, косвенные признаки гипертрофии отделов сердца и др. электрофизиологические признаки метаболических нарушений миокарда (МНМ) (Муромцева Г. А. и соавт., 2019; Heiskanen J. S. et al., 2019; Gulsin G. S. et al., 2018).

Важным и актуальным представляется изучение распространенности ИБС по стандартизованным эпидемиологическим критериям и МНМ у молодых людей трудоспособного возраста и поиск их ассоциаций с липидными и нелипидными факторами риска ССЗ.

Ожирение, особенно абдоминальное, является одним из факторов риска. Большинство проводимых в последние годы в мире и в России актуальных исследований проблемы абдоминального ожирения (АО) посвящено изучению его влияния на развитие сахарного диабета (СД) 2 типа, АГ и атеросклеротических ССЗ (Жернакова Ю. В. и соавт., 2018; Баланова Ю. А. и соавт., 2018). Молекулами, ассоциированными с секреторной активностью висцеральных адипоцитов, являются адипокины, цитокины и метаболические гормоны (Landecho M. F. et al., 2019; Taylor E. V., 2021). Поэтому актуальным является поиск ассоциаций ЭКГ изменений с биомолекулами, ассоциированными с секреторной активностью висцеральных адипоцитов, отражающими метаболические изменения, в организме молодых людей до 45 лет. Также очень весомо и чрезвычайно актуально изучение ценности электрокардиографических маркеров в отношении прогноза возникновения сердечно-сосудистых событий по отдельности или совокупно с традиционными факторами риска ССЗ у молодых людей до 45 лет.

Степень разработанности темы исследования. По данным литературы, имеется тенденция к увеличению распространенности ССЗ и их факторов риска среди населения молодого возраста (Викторова И. А. и соавт., 2020; Shukor M. F. A. et al., 2023).

Полученные данные при анализе структуры смертности в трудоспособном возрасте в России за 2016 г. сопоставимы с европейскими: ИБС в структуре общей смертности трудоспособного населения составила 3,4 % (у мужчин – 2,94 %, у женщин – 3,73 %) (Агеева Л. И. и соавт., 2017). Больные, у которых ИБС манифестировала в молодом возрасте, отличаются от пожилых по структуре факторов риска (ФР), клиническим проявлениям и прогнозу заболевания (Андреев Е. Ю. и соавт., 2018; Carr J. J. et al., 2017). От 85 до 90 % больных ИБС в молодом возрасте имеют, как минимум, один традиционный ФР развития ССЗ, однако их структура отличается от таковой у больных старших возрастных групп. Наиболее распространенный ФР, связанный с ранним развитием ИБС – курение. Число курящих среди больных ИБС моложе 45 лет

составляет от 60 до 90 %. Два других ФР развития ССЗ – сахарный диабет и АГ также являются распространенными у молодых пациентов с ИБС. Частота выявления гиперхолестеринемии у молодых пациентов с ИБС сходна с таковой у пожилых пациентов, однако среди молодых больных ИБС отмечались более низкие средние уровни холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП) и более высокие уровни триглицеридов (ТГ) (Андреев Е. Ю. и соавт., 2018; Celik T., Iyisoy A., 2010).

В основе метаболических нарушений миокарда лежит нарушение нейроэндокринных влияний с развитием энергетического и электролитного дефицита сердечной мышцы, сопровождающегося тканевой гипоксией (Антропова О. Н. и соавт., 2020; Богатырева Ф. М. и соавт., 2022). Значимость ЭКГ маркеров в отношении прогноза ССЗ была показана в немалом количестве исследований. Однако значимая часть результатов была получена при наблюдении за пациентами/популяцией от 45 лет (Pires J. R. et al., 2022; Niu J. et al., 2020). В аспекте указанной проблемы молодое население трудоспособного, фертильного возраста изучено мало, что подтверждает недостаточную степень разработанности выбранной тематики.

Цель исследования. Изучение электрокардиографических признаков ишемических и метаболических изменений миокарда, их ассоциаций с факторами риска ССЗ, маркерами активности адипоцитов и 7-летним прогнозом у молодых лиц 25–44 лет.

Задачи исследования

1. Оценить распространенность ЭКГ признаков ишемических изменений миокарда (зубцы Q-QS по МК 1-1–1-2-7; ишемические изменения миокарда по МК 4-1, 4-2 и/или 5-1, 5-2 без 3-1, 3-3) у молодых людей 25–44 лет г. Новосибирска.

2. Оценить распространенность ЭКГ признаков метаболических изменений миокарда (смещение сегмента ST $> 0,5$ мм выше изолинии с выпуклостью вниз; депрессия сегмента ST неишемического типа ниже изолинии $> 0,5$ мм; изменения зубца T; синдром $TV1 > TV6$; ЭКГ признаки гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ)) у молодых людей 25–44 лет г. Новосибирска.

3. Изучить ассоциации ЭКГ признаков ишемических изменений миокарда с традиционными факторами риска ССЗ у молодых людей 25–44 лет.

4. Изучить ассоциации ЭКГ признаков метаболических изменений миокарда с традиционными факторами риска ССЗ у молодых людей 25–44 лет.

5. Поиск связи ЭКГ признаков ишемических изменений миокарда с биомолекулами, ассоциированными с секреторной активностью висцеральных адипоцитов у молодых людей 25–44 лет.

6. Поиск связи ЭКГ признаков метаболических изменений миокарда с биомолекулами, ассоциированными с секреторной активностью висцеральных адипоцитов у молодых людей 25–44 лет.

7. Поиск связи ЭКГ признаков ишемических и метаболических изменений миокарда с 7-летним сердечно-сосудистым прогнозом в выборке лиц молодого возраста 25–44 лет.

Научная новизна работы. Новой в современный период является проведенная оценка комплекса ЭКГ признаков ишемических и метаболических изменений миокарда в выборке из Новосибирской популяции 25–64 лет. Выявлено, что распространенность

ЭКГ признаков ишемических изменений миокарда низкая – 3,37 %, а метаболических изменений высокая – 40 %. У мужчин из популяционной выборки жителей г. Новосибирска 25–44 лет выше распространенность таких ЭКГ признаков МНМ как элевация сегмента ST, изменения зубца T, феномена $TV1 > TV6$ и ЭКГ признаков ГЛЖ в сравнении с женщинами.

Впервые в Новосибирске проведен поиск ассоциаций ЭКГ признаков ишемических и метаболических изменений миокарда у людей 25–44 лет с традиционными факторами риска ССЗ. При этом показано, что среди женщин индекс шансов наличия ЭКГ признаков ишемических изменений миокарда возрастал при низком уровне ХС-ЛВП крови (в 3,8 раз) и при АГ (в 4,6 раз); среди мужчин не выявлено связи ишемических ЭКГ изменений с факторами риска ССЗ. В выборке 25–44 лет риск развития двух ЭКГ признаков метаболических изменений миокарда выше у мужчин (в 1,4 раза) и обратно ассоциирован с возрастом и физической активностью; наличие трех ЭКГ признаков МНМ прямо ассоциируется с уровнем в крови холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) независимо от других исследованных факторов риска ССЗ.

Впервые для отечественных исследований проведен поиск связи ЭКГ признаков ишемических и метаболических изменений миокарда у людей 25–44 лет с биомолекулами, ассоциированными с секреторной активностью висцеральных адипоцитов (адипокинов и метаболических гормонов). При этом показано, что в популяции наличие ЭКГ признаков ишемических изменений миокарда прямо ассоциировано с уровнем в крови биомолекулы глюкагон ($OR = 1,02$), ($p = 0,017$), а также выявлены поло-специфические связи ряда биомолекул с метаболическими изменениями ЭКГ. У мужчин шанс наличия ЭКГ признаков МНМ независимо от возраста и окружности талии прямо ассоциирован с уровнем в крови адипсина ($OR = 1,04$), ($p = 0,039$) и обратно ассоциирован с уровнем в крови глюкагон-подобного пептида 1 ($OR = 0,99$), ($p = 0,042$). У женщин наличие ЭКГ признаков МНМ прямо ассоциировано с уровнем в крови С-пептида ($OR = 1,44$), ($p = 0,012$) и обратно ассоциировано с уровнем в крови глюкозозависимого инсулиотропного пептида ($OR = 0,99$), ($p = 0,001$).

Впервые для отечественных исследований проведен поиск ассоциаций ЭКГ признаков ишемических и метаболических изменений миокарда у людей 25–44 лет с развитием неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза (комбинированная конечная точка сердечно-сосудистых событий) в отдаленном 7-летнем периоде после первичного обследования популяции. При этом получены новые данные о том, что неблагоприятный сердечно-сосудистый прогноз прямо ассоциирован с наличием ЭКГ признаков ишемических изменений миокарда в молодой популяционной выборке и подтверждены связи с возрастом, мужским полом, уровнем диастолического артериального давления (ДАД) и уровнем креатинина крови. Также показаны связи ЭКГ признаков МНМ с наличием АГ, СД 2 типа и уровнем ХС-не-ЛВП крови. Выявлено, что неблагоприятный сердечно-сосудистый прогноз прямо ассоциирован с наличием любого ЭКГ признака ишемических изменений миокарда ($OR = 5,32$), ($p = 0,01$), а также с возрастом ($OR = 1,14$), ($p = 0,01$), мужским полом ($OR = 2,99$), ($p = 0,05$), уровнем ДАД ($OR = 1,05$), ($p = 0,01$) и уровнем креатинина крови ($OR = 1,04$), ($p = 0,05$). Кроме того, неблагоприятный сердечно-сосудистый прогноз прямо ассоциирован и с наличием

комплекса (не менее трех) ЭКГ признаков МНМ (OR = 2,98), ($p = 0,02$), наличием АГ (OR = 3,93), ($p = 0,01$), наличием СД 2 типа по эпидемиологическим критериям (OR = 4,46), ($p = 0,02$) и уровнем ХС-не-ЛВП крови (OR = 1,01), ($p = 0,03$).

Теоретическая и практическая значимость работы. В молодой популяции жителей г. Новосибирска в возрасте 25–44 лет определена распространенность ЭКГ признаков ишемических изменений миокарда и метаболических нарушений миокарда, в том числе и у мужчин, и у женщин. Выявлены независимые ассоциации ЭКГ признаков ишемических изменений миокарда и метаболических нарушений миокарда с традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Обнаружены независимые, в том числе от пола и возраста, связи ЭКГ признаков ишемических изменений миокарда и метаболических нарушений миокарда с некоторыми биомолекулами, ассоциированными с секреторной активностью висцеральных адипоцитов и с метаболическими гормонами. Выявленные ассоциации отражают тесную связь между факторами риска и ЭКГ изменениями и указывают на общность метаболических изменений/нарушений в организме, затрагивающих, в том числе, и миокард у молодых людей до 45 лет.

Решена проблема вклада выявления при первичном ЭКГ обследовании ишемических и метаболических изменений/нарушений миокарда, которые прямо независимо ассоциированы с развитием неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза (комбинированная конечная точка сердечно-сосудистых событий) в отдаленном 7-летнем периоде. Этот факт необходимо учитывать при диспансеризации населения для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у молодых людей до 45 лет.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У жителей г. Новосибирска 25–44 лет распространенность ЭКГ признаков ишемических изменений миокарда низкая, а ЭКГ признаков метаболических изменений миокарда высокая, особенно у мужчин.

2. У женщин 25–44 лет с артериальной гипертензией и со сниженным уровнем в крови ХС-ЛВП высокая вероятность наличия ЭКГ признаков ишемических изменений миокарда. У лиц 25–44 лет с повышенным уровнем в крови ХС-ЛНП высокая вероятность наличия ЭКГ признаков метаболических изменений миокарда.

3. В популяции 25–44 лет наличие ЭКГ признаков ишемических изменений миокарда прямо ассоциировано с уровнем в крови глюкогона. У мужчин 25–44 лет наличие ЭКГ признаков метаболических изменений миокарда прямо ассоциировано с уровнем в крови адипсина и обратно ассоциировано с уровнем в крови глюкогон-подобного пептида 1, а у женщин – прямо ассоциировано с уровнем в крови с-пептида и обратно ассоциировано с уровнем в крови глюкозозависимого инсулилотропного пептида.

4. У лиц 25–44 лет наличие одного и более ЭКГ признаков ишемических изменений миокарда или комплекса из не менее любых двух ЭКГ признаков метаболических нарушений миокарда ассоциировано с 7-летним неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом независимо от других факторов риска.

Степень достоверности результатов. Достоверность результатов исследования основана на использовании современных методик эпидемиологического, клинического,

функционально-диагностического и лабораторного обследования включенных в исследование лиц, современных фундаментально-биохимических методов исследования биомолекул, ассоциированных с секреторной активностью висцеральных адипоцитов, применении статистических методов.

Апробация результатов исследования. Основные положения диссертации представлены на: Международных образовательных форумах «Российские дни сердца» (Санкт-Петербург, 2016; 2019; 2024); VII Международном Конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (Тюмень, 2016); Конференции с международным участием «Профилактическая кардиология» (Москва, 2016); Российских национальных конгрессах кардиологов (Екатеринбург, 2016; Санкт-Петербург, 2017; Москва, 2018; Екатеринбург, 2019; онлайн-конференции, 2020; Санкт-Петербург, 2021; Казань, 2022; Москва, 2023; Санкт-Петербург, 2024); Съездах кардиологов Сибирского федерального округа (Кемерово, 2019; Новосибирск, 2021); Конгрессах Европейского общества по атеросклерозу (Лиссабон, Португалия, 2018; онлайн, 2020; 2021).

Материалы и выводы диссертации используются в работе Отдела Образования НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН (курсы лекций, семинаров и практических занятий для клинических ординаторов специальностям Кардиология, Терапия, Функциональная диагностика и др.) и Клиники НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 13 статей в центральных российских журналах, рекомендованных Перечнем ВАК РФ: 11 в перечне ВАК К1, 1 в перечне ВАК К2, из них 12 входят в международную базу цитирования Scopus и 5 в WoS. Также получены 2 свидетельства о государственной регистрации базы данных в Реестре баз данных.

Структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 225 страницах, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список цитируемой литературы включает 351 источник, в том числе 151 российских и 200 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 30 таблицами и 38 рисунками.

Личный вклад автора. Автором проводились изучение медицинской документации включенных в исследование лиц, расшифровка электрокардиограмм по Миннесотскому коду, создание базы данных, статистическая обработка материала, анализ и научная интерпретация полученных результатов. Автор лично и в соавторстве написала и опубликовала все печатные работы в журналах, рекомендованных Перечнем ВАК, в которых отражены полученные результаты.

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Одномоментное кросс-секционное популяционное обследование и проспективное исследование в отношении неблагоприятного прогноза развития ССЗ случайной выборки жителей г. Новосибирска в возрасте 25–44 лет было проведено в течение 2013–2017 гг. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 6/2013 от 25.06.2013). Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской декларации. Все включенные в исследование лица подписали форму информированного согласия.

Для построения выборки была использована база Территориального Фонда обязательного медицинского страхования по Новосибирской области, откуда с помощью генератора случайных чисел были отобраны лица обоего пола в возрасте 25–44 лет. Известно, что молодые возрастные группы относятся к наиболее ригидным в плане отклика (по данным некоторых зарубежных исследований отклик не более 15–20 %), поэтому были применены методы поэтапного эпидемиологического стимулирования: почтовые приглашения; телефонные звонки; информационные сообщения в средствах массовой информации. Отклик составил 60,5 %. В 36 случаях кровь из вены не была взята по следующим причинам: индивидуальный отказ; посещение скрининг Центра не натошак; техническая невозможность забора крови.

В настоящее исследование было включено 1 363 человека (613 мужчин и 750 женщин), обследованных в Скрининг центре НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН. Средний возраст у лиц, включенных в исследование, был $(36,1 \pm 6,2)$ лет (здесь и далее по тексту данные приводятся как $(M \pm SD)$), у мужчин – $(36,0 \pm 6,0)$ лет, у женщин – $(36,1 \pm 6,4)$ лет. Объем выборки определен с помощью формулы

$$\frac{15,4 * p * (1 - P)}{W^2} \quad (1)$$

Таким образом, для получения доверительного интервала $\pm 0,5$ % вокруг оценки распространенности определенной ИБС в 3 % потребуется 1 300 человек. В исследование включено 1 363 человека.

В программу обследования входили, в том числе, антропометрия, 3-х кратное измерение артериального давления (АД), опрос о привычке курения табака (факт курения на момент исследования, стаж курения, количество сигарет в день). Диагноз сахарного диабета устанавливали по эпидемиологическим критериям (глюкоза плазмы крови натошак $(ГПН) \geq 7$ ммоль/л). Оценивались такие факторы риска ИБС, как повышенный индекс массы тела $(ИМТ) > 25$ кг/м², увеличенная окружность талии (ОТ) у мужчин ≥ 94 см, у женщин ≥ 80 см, наличие артериальной гипертензии (АГ) $\geq 140/\geq 90$ мм рт. ст., курение табака, повышенные уровни в крови ХС-ЛНП ≥ 116 мг/дл или ≥ 3 ммоль/л, ТГ ≥ 150 мг/дл или $\geq 1,7$ ммоль/л, ХС липопротеинов не высокой плотности (ХС-не-ЛВП) ≥ 130 мг/дл или $\geq 3,4$ ммоль/л (ESC/EAS guidelines, 2019). При обследовании была выполнена запись ЭКГ покоя в 12 стандартных отведениях с расшифровкой по Миннесотскому коду. Был проведен анализ ЭКГ признаков ишемических изменений миокарда и наличия ИБС (по эпидемиологическим критериям «Определенная ИБС»): стенокардии напряжения (положительно заполненный вопросник ВОЗ (вопросник J. Rose); изменения ЭКГ-покоя – зубцы Q-QS (по МК 1-1–1-2-7); ишемические изменения миокарда (по МК 4-1, 4-2 и/или 5-1, 5-2) без 3-1, 3-3; инфаркта миокарда в анамнезе (опросным методом) (Калинина А. М. и соавт., 2015).

Также было изучено 5 неcodируемых ЭКГ признаков метаболического нарушения миокарда:

а) смещение сегмента ST $> 0,5$ мм выше изолинии с выпуклостью вниз (по МК 9-7-1, 9-7-2);

б) депрессия сегмента ST неишемического типа ниже изолинии $> 0,5$ мм (быстро косовосходящий сегмент ST со снижением меньше $0,15$ мВ ($1,5$ мм) после точки J) (по МК 4-3, 4-4);

в) изменения зубца T (сглаженность и снижение амплитуды зубца T в отведениях, где зубец R является ведущим, уплощение зубца T; двухфазный зубец T в отведениях II, V3-V6; двугорбый зубец T в отведениях V2-V6; отрицательный зубец T в отведениях – I, II, AVF, V3-V6) (по МК 5-3, 5-4);

г) синдром $TV1 > TV6$ (когда амплитуда зубца T в отведении V1 превышает его амплитуду в отведении V6 – это признак нагрузки на миокард левого желудочка и ранний ЭКГ признак гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ);

д) ЭКГ признаки ГЛЖ (признаки Соколова-Лайона ($S v1 + R v5(v6) \geq 35$ мм, Губнера Унгерлейдера ($RI + SIII) > 25$ мм, $R aVL > 11$ мм, $R V5(V6) \geq 27$ мм, Корнельский вольтажный признак ($R aVL + S v3) > 28$ мм), в состав которого входят коды МК (3-1, 3-3) (Калинина А. М. и соавт., 2015).

Кровь из локтевой вены забирали утром натощак через 12 часов после последнего приема пищи. Энзиматическими методами с использованием реактивов TermoFisher на автоматическом биохимическом анализаторе KoneLab 30i (Финляндия) в крови были определены показатели глюкозы и липидного профиля (общий холестерин (ХС), ТГ, ХС-ЛНП и ХС-ЛВП). В фундаментальных биохимических исследованиях с помощью мультиплексного анализа на проточном цитометре Luminex 20 MAGPIX определяли уровни в крови биомолекул, ассоциированных с секреторной активностью висцеральных адипоцитов:

а) адипонектин, адипсин, липокалин-2, резистин и ингибитор активатора плазминогена 1, PAI-1 (с использованием набора «Human Adipokine Magnetic Bead Panel 1» (EMD Millipore Corporation, Германия, Германия);

б) амилин, с-пептид, грелин, глюкозо-зависимый инсулиноотропный полипептид (GIP), глюкагон-подобный пептид 1 (GLP-1), глюкагон, инсулин, панкреатический полипептид (PP), пептид YY (PYY), интерлейкин 6 (IL-6), лептин, моноцитарно-хемоаттрактантный протеин 1 (MCP-1), фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), секретин (с использованием набора «Human Metabolic Hormone V3» (EMD Merck Millipore, Германия).

В отдаленном 7-летнем периоде наблюдения за обследованными лицами, в том числе с помощью Регистра Инфаркта миокарда (ВОЗ), работающего на базе НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, были зафиксированы впервые возникшие сердечно-сосудистые события у 40 человек (у 27 мужчин и у 13 женщин). Для статистической обработки результатов все события были объединены в комбинированную конечную точку (ККТ) по ССЗ.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программного пакета SPSS (версия 13.0). Проверка нормального распределения проводилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. В связи с ненормальным распределением большинства изучаемых показателей данные представлены для категориальных переменных в виде абсолютных и относительных значений – n (%), в случае непрерывных переменных – в виде $Me [25;75]$, где Me – медиана, 25 и 75 – 1-й и 3-й квартили. Для сравнения двух независимых выборок

использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения долей использовался критерий хи-квадрат Пирсона. Ассоциации оценивались с помощью множественного логистического регрессионного анализа, выполненного при следующих условиях: зависимая переменная, является дихотомической: наличие/отсутствие определенной ИБС; независимость наблюдений; отсутствие мультиколлинеарности, т. е. ситуаций, когда независимые переменные сильно коррелируют друг с другом ($r > 0,7$); линейная зависимость между каждой независимой переменной и логарифмом отношения шансов (логарифмические коэффициенты); независимость остатков. Результаты множественного логистического регрессионного анализа были представлены как отношение шансов (ОШ) и 95 % доверительный интервал (ДИ) для ОШ. Критический уровень значимости нулевой гипотезы (p) был принят равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Распространенность ЭКГ признаков ишемических изменений миокарда у молодых людей 25-44 лет г. Новосибирска. Из 1 363 человек, включенных в настоящее исследование, «Определенная ИБС» (ишемические изменения ЭКГ независимо от стенокардии напряжения по Rose или ИМ в анамнезе) была выявлена у 46 человек (3,37 %), в том числе из 613 мужчин – у 18 человек (2,94 %), из 750 женщин – у 28 человек (3,73 %).

Полученные данные не противоречат данным литературы. Согласно результатам эпидемиологического многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации) в 2012-2013 гг. в 13 регионах РФ были обследованы представительные выборки из неорганизованного мужского и женского населения в возрасте 25–64 лет (21 923 человека), распространенность ИБС (ИБС в анамнезе) в популяции 25–64 лет независимо от наличия сопутствующих заболеваний – 8 %, без существенных гендерных различий (у мужчин – 7,8 %, у женщин – 7,9 %) (Шальнова С. А. и соавт., 2015).

Согласно данным эпидемиологических исследований в Сибири, в мужской популяции 25–64 лет распространенность «возможной ИБС» составляет 12,4 %, распространенность «определенной ИБС» – 6,6 % (Акимова Е. В. и соавт., 2011, 2012).

Распространенность ЭКГ признаков метаболических изменений миокарда у молодых людей 25-44 лет г. Новосибирска. В популяционной выборке жителей г. Новосибирска 25–44 лет зарегистрированы следующие ЭКГ маркеры МНМ ($n = 546$), 40 %.

1. Депрессия сегмента ST – у 61 человека (4,5 %), из них у 45 женщин (6 %) и у 16 мужчин (2,6 %), ($p = 0,009$).

2. Элевация сегмента ST – у 302 человек (22 %), из них у 101 женщин (13,5 %) и у 201 мужчин (32,8 %), ($p = 0,0001$).

3. Изменение зубца T – у 151 человека (11,1 %), из них у 51 женщин (6,8 %) и у 100 мужчин (16,3 %), ($p = 0,025$).

4. ЭКГ феномен $TV1 > TV6$ – у 11 человек (0,81 %), из них у 2 женщин (0,3 %) и у 9 мужчин (1,5 %), ($p = 0,014$).

5. ЭКГ признаки ГЛЖ – у 21 человека (1,54 %), из них у 7 женщин (0,9 %) и у 14 мужчин (2,3 %), ($p = 0,038$).

Таким образом, у мужчин из популяционной выборки жителей г. Новосибирска 25–44 лет выше распространенность таких ЭКГ признаков МНМ как элевация сегмента ST, изменения зубца T, феномена $TV1 > TV6$ и ЭКГ признаков ГЛЖ в сравнении с женщинами. Согласно данным таблицы 1 распространенность наличия любого одного ЭКГ признака МНМ была на 11 % выше ($p < 0,001$), а любых двух ЭКГ признаков МНМ – на 16,7 % выше у мужчин, в сравнении с женщинами ($p = 0,001$). Одновременно любых три ЭКГ признаков МНМ имели 5 мужчин и 4 женщины. При этом, во всех группах превалировала распространенность элевации сегмента ST: в группе с 1 признаком МНМ 61%, в группе с 2 признаками МНМ – 29,2 %, в группе с тремя признаками 100 % случаев.

Таблица 1 – Количество ЭКГ признаков МНМ у мужчин и женщин 25–44 лет г. Новосибирска, (n = 1363)

Пол	1 признак МНМ n, (%)	2 признака МНМ n, (%)	3 признака МНМ n, (%)
Мужчины, n = 613	199, (32,5 %)	136, (22,2 %)	5, (0,81 %)
Женщины, n = 750	161, (21,5 %)	41, (5,5 %)	4, (0,53 %)
$P_{м-ж}$	< 0,001	< 0,001	0,522

В целом, распространенность ЭКГ признаков МНМ оказалась 40,1 % (таблица 2). Проанализировав распространенность ЭКГ признаков МНМ отдельно у мужчин и у женщин до 45 лет (табл. 2) было обнаружено, что у мужчин этот показатель был в 2 раза выше, чем у женщин (55,5 % и 27,5% соответственно), ($p < 0,001$). Среди лиц с МНМ мужчин было 62,3 %, женщин – 37,7 % ($p < 0,001$)

Таблица 2 – Распространенность ЭКГ признаков МНМ у мужчин и женщин до 45 лет

Процентное соотношение по половому признаку	Метаболические нарушения миокарда		Всего
	Нет	Есть	
Мужчины	273	340	613
% внутри пола	44,5 %	55,5 %	100 %
% внутри МНМ	33,4 %	62,3 %	49,7 %
% от общего числа	19,8 %	24,9 %	49,7 %
Женщины	544	206	750
% внутри пола	72,5 %	27,5 %	100 %
% внутри МНМ	66,6 %	37,7 %	50,3 %
% от общего числа	39,9 %	15,1 %	50,3 %
Всего	817	546	1363
% внутри пола	59,2 %	40,1 %	100 %
% внутри МНМ	100 %	100 %	100 %
% от общего числа	59,9 %	40,1 %	100 %

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют не только о большей распространенности ЭКГ признаков метаболических нарушений миокарда у мужчин (55,5 %), но и таких признаков как элевация сегмента ST, изменения зубца T, феномена $TV1 > TV6$ и ЭКГ признаков гипертрофии левого желудочка.

Более высокая распространенность электрофизиологических признаков МНМ у молодых мужчин, чем у женщин, вероятно, обусловлена защитным влиянием женских половых гормонов, которые, как известно, обладают разнонаправленным действием, в том числе кардиопротективным.

Ассоциации ЭКГ признаков ишемических изменений миокарда с традиционными факторами риска у молодых людей 25-44 лет. Согласно данным таблицы 3, различий в значении липидных и нелипидных факторов риска у лиц с и без «определенной ИБС» не обнаружено. Не было также статистически значимых различий по показателям отношения мужчины/женщины (48,3/51,7 % и 39,1/60,9 %), возраста (37,33 [31,83; 41,92] лет и 39,08 [32,50; 43,12] лет), ОТ (85,5 [76,0; 96,0] см и 84,0 [76,6; 95,0] см), наличия АГ (18,8 % и 23,9 %), наличия СД 2 типа (2,4 % и 2,2 %), уровня глюкозы плазмы крови (5,73 [5,31; 6,04] моль/л и 5,57 [5,10; 5,83] моль/л) между лицами без и с «определенной ИБС».

Был проведен однофакторный анализ отношения шансов по таблицам сопряженности для выявления ассоциаций исследуемых липидных и нелипидных факторов риска с шансом наличия «определенной ИБС» в общей популяции. Не выявлено значимых ассоциаций всех исследованных липидных и нелипидных факторов риска (повышенных уровней общего холестерина, триглицеридов и ХС-ЛНП крови, сниженного уровня ХС-ЛВП крови, повышенного индекса массы тела, наличия артериальной гипертензии и курения) с шансом наличия «определенной ИБС» в общей популяции 25–44 лет.

Таблица 3 – Значения липидных и нелипидных факторов риска в зависимости от наличия «Определенной ИБС» в популяции 25-44 лет г. Новосибирска

Показатель	Нет «Определенной ИБС», n = 1 317		Есть «Определенная ИБС», n = 46		P
	М	SD	М	SD	
	Me	[25 %; 75 %]	Me	[25 %; 75 %]	
Общий ХС, ммоль/л	5,179	0,879	5,175	1,453	0,468
	5,090	[4,548; 5,736]	4,987	[4,587; 5,413]	
ТГ, ммоль/л	1,180	0,752	1,128	1,069	0,149
	0,983	[0,712; 1,390]	0,836	[0,644; 1,107]	
ХС-ЛНП, ммоль/л	3,321	0,783	3,476	1,390	0,874
	3,247	[2,759; 3,836]	3,278	[2,940; 3,626]	
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,317	0,273	1,245	0,251	0,197
	1,290	[1,109; 1,496]	1,187	[1,032; 1,419]	
САД, мм рт. ст.	120,547	15,033	120,560	21,220	0,762
	119,602	[110,625; 128,375]	118,244	[102,75; 135,25]	
ДАД, мм рт. ст.	79,202	11,012	76,820	13,372	0,368
	79,441	[72,0; 86,0]	76,674	[67,750; 85,750]	
ИМТ, кг/м ²	26,111	5,523	26,776	7,822	0,668
	25,221	[22,085; 28,879]	24,564	[21,487; 28,435]	

Таблица 4 – Шанс наличия «определенной ИБС», связанный с липидными и нелипидными факторами риска ИБС у женщин 25–44 лет (многофакторный логистический регрессионный анализ)

Категориальные показатели (есть/нет)	Женщины 25–44 лет, n = 750			
	Отношение шансов (ОШ)	95 % доверительный интервал (ДИ)		p
		Нижняя граница	Верхняя граница	
ОХС < 200 мг/дл ≥ 200 мг/дл	1,0 0,996	0,331	2,996	0,994
ТГ < 150 мг/дл ≥ 150 мг/дл	1,0 1,007	0,174	5,832	0,994
ХС-ЛВП ≥ 130 мг/дл < 130 мг/дл	1,0 3,800	1,234	11,700	0,020
Курение не курит курит	1,0 1,046	0,311	3,521	0,942
АГ < 140/< 90 мм рт. ст. ≥ 140/≥ 90 мм рт. ст.	1,0 4,572	1,332	15,700	0,016
ИМТ < 25 кг/м ² ≥ 25 кг/м ²	1,0 0,474	0,140	1,600	0,229

Также многофакторный логистический регрессионный анализ отношения шансов со стандартизацией по возрасту не выявил значимых независимых ассоциаций исследуемых липидных и нелипидных факторов риска (включая сахарный диабет, низкую физическую активность, повышенный показатель ОТ, повышенный показатель ИМТ, курение, наличие артериальной гипертензии, повышенные показатели холестерина, триглицеридов, ГипоХС-ЛВП) с шансом наличия «определенной ИБС». Также не было выявлено значимых независимых ассоциаций исследуемых липидных и нелипидных факторов риска ССЗ с шансом наличия «определенной ИБС» у мужчин.

В отношении женщин из общей популяции с помощью многофакторного логистического регрессионного анализа были получены значимые результаты (таблица 4). Шанс наличия «определенной ИБС» у женщин 25–45 лет выше в 3,8 раза у женщин с низким уровнем в крови ХС-ЛВП (ОШ 3,800), (p = 0,02) и выше в 4,57 раза у женщин с АГ (ОШ 4,572), (p = 0,01).

Ассоциации ЭКГ признаков метаболических изменений миокарда с традиционными факторами риска у молодых людей 25-44 лет. Мы провели анализ связи депрессии сегмента ST с липидными и нелипидными факторами риска ССЗ в популяции в целом, а также у мужчин и женщин. Выявлено, что у мужчин с повышенным уровнем ХС-ЛНП лиц с депрессией сегмента ST больше в 1,4 раза, чем без депрессии сегмента ST (таблица 5). У мужчин с АГ лиц с депрессией ST больше в 1,9 раз, чем без депрессии ST. Кроме того, и в общей популяции у людей с повышенным уровнем ХС-ЛНП лиц с депрессией сегмента ST больше в 1,2 раза, чем без депрессии сегмента ST.

По результатам разных исследований частота выявлений депрессии сегмента ST колеблется от 0,8 до 60,0 %. У женщин депрессия сегмента ST выявляется в 30 раз чаще, чем у мужчин (30,0 % и 0,8 % соответственно). Депрессия сегмента ST чаще всего возникает как проявление гиперсимпатикотонии, у женщин чаще (18,0 %), чем у

мужчин (1,0 %), с сопутствующей тахикардией, при физической нагрузке, без типичных стенокардических болей. Авторы исследований пришли к выводу, что депрессия сегмента ST является фактором риска развития ИБС и требует дальнейшего наблюдения за пациентами даже при непораженных атеросклеротическим процессом коронарных артериях (Щербакова А. В. и соавт., 2016).

Мы также оценили значения исследуемых факторов риска ССЗ между группами лиц с и без депрессии сегмента ST. Значимых различий в количественных показателях факторов риска ССЗ между группами лиц в целой популяции, а также у мужчин и женщин нами не выявлено. Мы провели анализ связи элевации сегмента ST с липидными и нелипидными факторами риска ССЗ в популяции в целом, а также у мужчин и женщин. Выявлено, что в общей популяции у людей с повышенными в крови уровнями ХС-ЛНП, ХС-не-ЛВП, с АГ и у курящих лиц с элевацией сегмента ST больше в 1,2; 1,1; 1,2 и 1,2 раза, соответственно, чем без элевации сегмента ST (таблица 6).

Мы также оценили значения исследуемых факторов риска ССЗ между группами лиц с и без элевации сегмента ST. В общей популяционной группе среди лиц с элевацией сегмента ST окружность талии, уровни в крови ХС-ЛНП, ХС-не-ЛВП, уровни САД и ДАД были выше в 1,02; 1,05; 1,05; 1,04 и 1,02 раза соответственно, чем у лиц без элевации сегмента ST (таблица 7). У мужчин с элевацией сегмента ST концентрация в крови ХС-ЛНП была выше в 1,1 раза, чем у мужчин без элевации сегмента ST ($130,5 \pm 36,6$) и ($123,5 \pm 33,8$) соответственно, ($p = 0,011$).

Таблица 5 – Связь депрессии сегмента ST с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний в популяции 25–44 лет г. Новосибирска

Факторы риска	Мужчины, n = 613			Женщины, n = 750			Популяция, n = 1 363		
	Нет деп. ST, % n = 597	Есть деп. ST, % n = 16	p	Нет деп. ST, % n = 705	Есть деп. ST, % n = 45	p	Нет деп. ST, % n = 1302	Есть деп. ST, % n = 61	p
ГиперТГ (≥ 150 мг/дл) %	25,7	6,7	0,075	10,2	2,3	0,058	17,4	3,4	0,001
ГиперХС-ЛНП (≥ 116 мг/дл) %	60,3	86,7	0,030	49,2	61,4	0,078	54,4	67,8	0,028
ГиперХС-не-ЛВП (≥ 130 мг/дл) %	68,1	86,7	0,102	52,7	63,6	0,103	59,9	69,5	0,089
АГ ($\geq 140/ \geq 90$ ммрт. ст.), %	27,9	53,3	0,035	10,4	9,1	0,516	18,4	20,3	0,404
Повышенный ИМТ (≥ 25 кг/м ²), %	61,3	53,8	0,391	45,6	25,6	0,007	52,8	32,1	0,002
Абдоминальное ожирение (ОТ у мужчин ≥ 94 см, у женщин ≥ 80 м), %	42,1	46,7	0,458	45,9	27,7	0,010	44,1	32,3	0,042
Курение табака, %	44,2	53,3	0,327	24,8	21,3	0,363	33,7	29,0	0,271
Низкая физ. актив-ть (3,5 час/нед), %	75,2	73,3	0,534	84,3	87,2	0,387	80,2	83,9	0,297

Таблица 6 – Связь элевации сегмента ST с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний в популяции 25–44 лет г. Новосибирска

Факторы риска	Мужчины, n = 613			Женщины, n = 750			Популяци, n = 1 363		
	Нет элевац. ST, % n = 412	Есть элевац. ST, % n = 201	Р	Нет элевац. ST, % n = 649	Есть элевац. ST, % n = 101	Р	Нет элевац. ST, % n = 1061	Есть элевац. ST, % n = 302	Р
ГиперТГ (≥ 150 мг/дл) %	29,2	20,0	0,005	10,7	4,9	0,030	17,4	15,4	0,206
ГиперХС-ЛНП (≥ 116 мг/дл) %	58,6	64,2	0,087	48,6	56,6	0,065	52,2	61,8	0,001
ГиперХС-не-ЛВП (≥ 130 мг/дл) %	67,8	69,6	0,344	52,8	55,7	0,312	58,3	65,4	0,008
АГ ($\geq 140/\geq 90$ мм рт. ст.), %	29,1	27,5	0,358	10,8	7,9	0,214	17,2	21,4	0,040
Повышенный ИМТ (≥ 25 кг/м ²), %	47,4	35,2	0,005	45,0	40,8	0,258	52,0	51,4	0,451
Абдоминальное ожирение (ОТ у мужчин ≥ 94 см, у женщин ≥ 80 см), %	45,6	38,8	0,001	44,5	46,3	0,391	45,6	38,8	0,010
Курение табака, %	43,2	46,1	0,250	24,9	23,5	0,417	31,3	38,9	0,003
Низкая физическая активность ($<3,5$ час/нед), %	77,6	71,7	0,050	86,4	74,8	0,001	83,3	72,7	0,001

Таблица 7 – Значения липидных и нелипидных факторов риска в зависимости от элевации сегмента S-T в популяции 25–44 лет г. Новосибирска

Параметр	Нет элевации ST, n = 1 061		Есть элевация ST, n = 302		Р
	М	SD	М	SD	
	Me	(25 %; 75 %)	Me	(25 %; 75 %)	
ОХС, ммоль/л /	5,0	0,9	5,1	1,0	0,207
	4,9	(4,3; 5,6)	5,0	(4,4; 5,6)	
ТГ, мг/дл	102,0	66,1	106,3	85,4	0,330
	84,0	(59,0; 123,0)	83,0	(61,7; 121,0)	
ХС-ЛНП, мг/дл	119,8	33,1	126,2	35,0	0,001
	118,4	(96,2; 141,8)	125,2	(102,0; 146,1)	
ХС-не-ЛВП, мг/дл	140,3	38,6	147,2	43,0	0,004
	137,0	(111,0; 166,0)	143,0	(122,7; 166,2)	
Систолическое АД, мм рт. ст.	119,2	15,7	123,7	14,6	< 0,001
	117,5	(108,0; 128,0)	122,0	(114,0; 131,0)	
Диастолическое АД, мм рт. ст.	78,5	11,2	80,5	11,4	0,002
	77,5	(70,5; 85,0)	80,0	(73,0; 87,5)	
ИМТ, кг/м ²	26,2	5,7	25,8	4,8	0,656
	25,2	(22,0; 29,2)	25,0	(22,3; 28,6)	

Параметр	Нет элевации ST, n = 1 061		Есть элевация ST, n = 302		p
	М	SD	М	SD	
	Me	(25 %; 75 %)	Me	(25 %; 75 %)	
ОТ, см	85,8	14,8	87,9	11,8	< 0,001
	84,1	(74,4; 95,5)	87,0	(79,9; 96,0)	

Таблица 8 – Связь изменения зубца Т с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний в популяции 25–44 лет г. Новосибирска

Факторы риска	Мужчины, n = 613			Женщины, n = 750			Популяция, n = 1 363		
	Нет измен. Т, % n = 513	Есть измен. Т, % n = 100	p	Нет измен. Т, % n = 699	Есть измен. Т, % n = 51	p	Нет измен. Т, % n = 121 2	Есть измен. Т, % n = 15 1	p
ГиперТГ (≥ 150 мг/дл) %	25,9	23,2	0,281	9,3	12,3	0,217	16,4	18,9	0,181
ГиперХС-ЛНП (≥ 116 мг/дл) %	61,9	58,3	0,233	50,3	47,2	0,311	55,2	53,9	0,372
ГиперХС-не-ЛВП (≥ 130 мг/дл) %	70,0	64,6	0,120	53,7	50,9	0,338	60,6	59,3	0,368
АГ ($\geq 140/\geq 90$ мм рт. ст.), %	30,2	23,1	0,053	9,7	14,4	0,099	18,2	19,6	0,321
Повышенный ИМТ (≥ 25 кг/м ²), %	62,0	58,3	0,248	42,6	57,0	0,011	50,5	57,8	0,029
Абдоминальное ожирение (ОТ у мужчин ≥ 94 см, у женщин ≥ 80 см), %	44,7	34,5	0,014	43,8	50,9	0,099	44,2	41,2	0,199
Курение табака, %	46,2	39,4	0,077	24,9	22,7	0,357	24,9	23,5	0,417
Низкая физич. активн. ($< 3,5$ час/нед), %	76,4	70,9	0,095	85,1	80,7	0,152	81,5	74,8	0,009

Мы провели анализ связи изменения зубца Т с липидными и нелипидными факторами риска ССЗ в популяции в целом, а также у мужчин и женщин. Выявлено, что в общей популяции и у женщин среди людей с повышенным ИМТ лиц с измененным зубцом Т больше в 1,15 и 1,3 раза соответственно, чем без изменений зубца Т (таблица 8).

Мы также оценили значения исследуемых факторов риска ССЗ между группами лиц с и без изменения зубца Т. В общей популяционной выборке среди обследованных лиц с изменением зубца Т уровень САД и окружность талии были выше в 1,02 и 1,02 раза соответственно, чем у лиц без изменения зубца Т.

Таким образом, в популяции г. Новосибирска 25–44 лет такие электрокардиографические параметры МНМ как элевация сегмента ST и его депрессия, а также изменения зубца Т ассоциированы как с липидными, так и нелипидными факторами риска ИБС. Данные ассоциации свидетельствуют о связи метаболических нарушений в организме как с ССЗ, так и МНМ.

Так, известны значимые ассоциации изменений сегмента ST с факторами риска ССЗ, такими как возраст, курение (особенно у мужчин), частота сахарного диабета,

повышенное САД (Явелов И.С. и соавт., 2017). В исследовании De Bacquer D. et al. (1998), определенные неспецифические изменения терминального сегмента были связаны также с сердечно-сосудистой смертностью. Следовательно, неспецифические изменения ST-T могут быть ранними индикаторами плохого управления артериальным давлением и, в долгосрочной перспективе, могут прогнозировать субклиническое повреждение сердца (гипертрофию левого желудочка). В исследовании Liao Y. et al., 1998, как и в нашем исследовании, такая значимая ассоциация между классическими факторами риска и электрофизиологическими изменениями сегмента ST показана только у мужчин, но не у женщин.

Мы провели анализ связи ЭКГ феномена TV1>TV6 с липидными и нелипидными факторами риска ССЗ в популяции 25–44 лет в целом, а также у мужчин и женщин (таблица 9). Выявлено, что в общей популяции людей с ЭКГ феноменом TV1>TV6 и повышенным уровнем ТГ, ИМТ, ОТ, с АГ больше почти в 3,0; 2,0; 2,3 и 3,5 раза соответственно, чем без него. Мужчин с ЭКГ феноменом TV1>TV6 и увеличением содержания ТГ, ИМТ, ОТ, АГ с наличием ЭКГ феномена TV1>TV6 в 2,2; 1,5; 2,5 и 2,8 раза больше, соответственно, чем без него

Мы также оценили значение исследуемых факторов риска ССЗ у лиц с ЭКГ феноменом TV1>TV6 и без него. В общей популяции у людей с ЭКГ феноменом TV1>TV6 содержание в крови общего ХС, ТГ, ХС-ЛНП, ХС-не-ЛВП соответственно, в 1,2, 1,8, 1,2 и 1,3 раза больше, чем без феномена TV1>TV6, а величина САД, ДАД, ИМТ, ОТ – соответственно в 1,2; 1,2; 1,4 и 1,3 раза.

У мужчин с ЭКГ феноменом TV1>TV6 концентрация в крови ТГ, ЛНП-ХС, ХС-не-ЛВП соответственно в 1,7; 1,2; 1,3 раза больше, чем у мужчин без синдрома TV1>TV6 ($204,0 \pm 92,0$) и ($122,3 \pm 88,4$); ($151,9 \pm 81,9$) и ($126,2 \pm 34,1$); ($192,9 \pm 82,6$) и ($150,4 \pm 41,8$) мг/дл соответственно, ($p < 0,005$), а также в 1,2 раза САД и ДАД ($147,8 \pm 25,2$) и ($120,3 \pm 15,2$); ($95,3 \pm 19,9$) и ($78,1 \pm 11,1$) соответственно, ($p < 0,005$).

Несмотря на то, что ЭКГ синдром TV1>TV6 рассматривается в настоящее время как компонент ЭКГ феномена ГЛЖ, в нашей работе он выделен отдельно в связи тем, что в ранее проведенных исследованиях данный показатель отдельно от других ЭКГ признаков ГЛЖ показал тенденцию к ассоциации с повышенным относительным риском развития летального исхода в отдаленном периоде после коронарного шунтирования у мужчин с коронарным атеросклерозом.

Мы провели анализ связи ЭКГ признаков ГЛЖ с липидными и нелипидными факторами риска ССЗ в популяции в целом, а также у мужчин и женщин (таблица 10). Выявлено, что в общей популяции у людей с повышенными уровнем в крови ТГ, людей с АГ, а также у курильщиков – лиц с ЭКГ ГЛЖ было в 2,3; 2,1 и 1,7 раза больше, соответственно, чем без ЭКГ признаков ГЛЖ.

Нами также установлено, что среди мужчин с повышенным уровнем в крови ХС-ЛНП, ХС-не-ЛВП, а также у курящих табак мужчин – лиц с гипертрофией левого желудочка больше в 1,4; 1,4 и 1,6 раза соответственно, чем без ЭКГ признаков ГЛЖ. Женщин с повышенным показателем окружности талии и ЭКГ признаками гипертрофии левого желудочка было в 1,9 раз больше, чем женщин без компонентов ЭКГ ГЛЖ.

Таблица 9 – Связь ЭКГ феномена TV1>TV6 с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний в популяции 25–44 лет г. Новосибирска

Факторы риска	Мужчины, n = 613			Женщины, n = 750			Популяция, n = 1 363		
	Нет TV1>TV6, % n = 604	Есть TV1>TV6, % n = 9	p	Нет TV1>TV6, % n = 748	Есть TV1>TV6, % n = 2	p	Нет TV1>TV6, % n = 1352	Есть TV1>TV6, % n = 11	p
ГиперТГ (≥ 150 мг/дл) %	24,8	55,6	0,049	9,7	0	0,903	16,6	50	0,016
ГиперХС-ЛНП (≥ 16 мг/дл) %	60,9	66,7	0,507	49,8	100,0	0,467	54,9	70	0,265
ГиперХС-не-ЛВП (≥ 130 мг/дл) %	68,5	77,8	0,426	53,4	0	0,499	60,3	70	0,390
АГ (≥ 140/≥ 90 мм рт. ст.), %	27,7	77,8	0,003	10,3	0	0,804	18,1	63,6	0,001
Повышенный ИМТ (≥ 25 кг/м ²), %	60,5	100,0	0,019	44,2	100,0	0,201	51,4	100	0,001
Абдоминал. ожирение (ОТ у мужчин ≥ 94 см, у женщин ≥ 80 см), %	41,3	100,0	0,001	44,7	100,0	0,099	43,2	100	0,001
Курение табака, %	44,5	44,4	0,635	24,7	0	0,568	33,5	36,4	0,533
Низкая физ. активность (< 3,5 час/нед), %	74,8	88,9	0,299	84,5	100,0	0,714	80,2	90,9	0,329

Таблица 10 – Связь компонентов ЭКГ феномена ГЛЖ с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний в популяции 25–44 лет г. Новосибирска

Факторы риска	Мужчины, n = 613			Женщины, n = 750			Популяция, n = 1 363		
	Нет ЭКГ ГЛЖ, % n = 599	Есть ЭКГ ГЛЖ, % n = 14	p	Нет ЭКГ ГЛЖ, % n = 743	Есть ЭКГ ГЛЖ, % n = 7	p	Нет ЭКГ ГЛЖ, % n = 1342	Есть ЭКГ ГЛЖ, % n = 21	p
ГиперТГ (≥ 150 мг/дл) %	24,8	42,9	0,113	9,7	20,0	0,402	16,6	38,8	0,029
ГиперХС-ЛНП (≥ 16 мг/дл) %	60,4	85,7	0,045	50,1	20,0	0,188	54,8	68,4	0,170
ГиперХС-не-ЛВП (≥ 130 мг/дл) %	68,1	92,9	0,037	53,5	20,0	0,148	60,2	73,7	0,169
АГ (≥ 140/≥ 90 мм рт. ст.), %	27,9	50,0	0,070	10,3	14,3	0,535	18,1	38,1	0,027
Повышенный ИМТ (≥ 25 кг/м ²), %	61,0	61,5	0,606	44,1	100,0	0,087	51,6	68,8	0,132
Абдоминальное ожирение (ОТ) у мужчин ≥ 94 см, у женщин ≥ 80 см), %	42,3	35,7	0,420	44,5	85,7	0,034	43,5	52,4	0,274
Курение табака, %	43,9	71,4	0,037	24,6	28,6	0,546	33,2	57,1	0,021
Низкая физическая активность (< 3,5 час/нед), %	75,0	78,6	0,522	84,4	100,0	0,306	80,2	85,7	0,380

В общей популяции у лиц с компонентами ЭКГ ГЛЖ было в 1,1 раза больше САД и ДАД, также, как и у мужчин с ГЛЖ ($139,2 \pm 25,9$) и ($126,3 \pm 13,4$); ($92,8 \pm 17,6$) и ($83,2 \pm 10,1$) мм рт. ст. соответственно, ($p < 0,05$). У женщин с ГЛЖ ОТ и ИМТ были соответственно в 1,1 и 1,2 раза больше, чем у женщин без ЭКГ признаков ГЛЖ ($91,8 \pm 13,3$) и ($81,1 \pm 13,1$) см; ($30,4 \pm 6,8$) и ($25,5 \pm 5,8$) кг/м² соответственно, ($p < 0,05$).

Таким образом, в популяции в целом, и у мужчин синдром $TV1 > TV6$ и классические ЭКГ компоненты ГЛЖ ассоциированы как с липидными, так и с нелипидными факторами риска ССЗ. Полученный результат имеет научную значимость, поскольку указывает на связь метаболических нарушений в организме и развития не только ССЗ, но и метаболических нарушений миокарда. Полученные данные не противоречат литературе. Гипертрофия миокарда левого желудочка представляет собой значимое структурное изменение сердца. В формировании ГЛЖ участвуют гемодинамические изменения и такие факторы риска, как повышение артериального давления, возраст, избыточная масса тела и ожирение, курение, нарушение толерантности к глюкозе. Гипертрофированный миокард более подвержен ишемическому повреждению, что оказывает влияние на течение ИБС, инфаркта миокарда, артериальной гипертензии и развитие таких осложнений, как желудочковые аритмии, сердечная недостаточность, внезапная смерть (Lip G. Y. H. et al., 2017).

Также мы провели однофакторный сравнительный анализ (по таблицам сопряженности) ассоциаций наличия ЭКГ признаков МНМ (любого одного, двух или трех из пяти, одновременно) с липидными и нелипидными факторами риска ССЗ у женщин, мужчин и популяции в целом.

Согласно данным таблицы 11, в популяции наличие ЭКГ признаков МНМ было ассоциировано с большим количеством факторов риска ССЗ. Так, распространенность любого одного ЭКГ признака МНМ была на 6,4 % выше, а двух ЭКГ признаков МНМ – на 14,6 % выше у мужчин, в сравнении с женщинами. Одновременно три ЭКГ признака МНМ имели 0,8 % мужчин и 0,5 % женщины. В популяции наличие ЭКГ признаков МНМ было ассоциировано с большим количеством факторов риска ССЗ. Так, у лиц с повышенным уровнем в крови ХС-ЛНП распространенность наличия одного ЭКГ признака МНМ была выше на 8,8 % в сравнении с лицами с нормальным уровнем в крови ХС-ЛНП. У лиц с повышенным уровнем в крови ХС-не-ЛВП распространенность наличия одного ЭКГ признака МНМ была выше на 7,2 % в сравнении с лицами с нормальным уровнем в крови ХС-не-ЛВП. У лиц с АГ распространенность наличия одного ЭКГ признака МНМ была выше на 8,0 % в сравнении с лицами без АГ. У курящих табак лиц распространенность наличия одного ЭКГ признака МНМ была выше на 7,1 % в сравнении с некурящими.

Кроме этого, нами получены два результата, не являющихся ожидаемыми. Так, у лиц со сниженной физической активностью распространенность наличия одного ЭКГ признака МНМ оказалась ниже на 11,4 % (рисунок 30), а распространенность наличия одновременно двух ЭКГ признаков МНМ – ниже на 12,0 % в сравнении с лицами с нормальной физической активностью. Также у лиц с увеличенной ОТ распространенности наличия двух ЭКГ признаков МНМ оказалась ниже на 5,1 % в сравнении с лицами с нормальной ОТ.

По результатам крупного международного исследования INTERHEART «риск развития инфаркта миокарда (ИМ) значительно снижается за счет регулярной физической активности, а также употребления в достаточном количестве овощей и фруктов и очень малых доз алкоголя» (Гавриш А. С. и соавт., 2015; Yusuf S et al., 2004). По данным другого крупного исследования INTERSTROKE «значимый вклад в риск развития инсульта наряду с АГ вносят такие факторы риска, как низкая физическая активность, дислипидемия, курение, абдоминальное ожирение, психосоциальные факторы, СД» (O'Donnell M. et al., 2010).

Таблица 11 – Ассоциации факторов риска ССЗ с электрофизиологическими признаками метаболических нарушений миокарда в популяции 25–44 лет г. Новосибирска

Факторы риска	1 МНМ			2 МНМ			3 МНМ		
	Нет, %	Есть, %	p	Нет, %	Есть, %	p	Нет, %	Есть, %	p
ГиперТГ (≥ 150 мг/дл), %	30,6	30,6	0,996	16,9	17,5	0,843	1,4	1,0	0,468
ГиперХС-ЛНП (≥ 116 мг/дл), %	34,6	25,8	0,001	19,0	15,4	0,133	1,1	1,0	0,536
ГиперХС-не-ЛВП (≥ 130 мг/дл), %	33,5	26,3	0,008	18,7	15,5	0,187	0,8	1,4	0,322
АГ ($\geq 140/\geq 90$ мм рт. ст.), %	37,5	29,5	0,018	20,0	16,8	0,301	2,1	0,8	0,168
Повышенный ИМТ (≥ 25 кг/м ²), %	30,5	31,4	0,733	17,6	17,3	0,878	1,1	0,9	0,539
Абдоминальное ожирение (у мужчин ≥ 94 см, у женщин ≥ 80 см), %	29,1	32,4	0,205	14,6	19,7	0,031	1,2	0,8	0,396
Курение табака, %	35,7	28,6	0,010	18,1	17,0	0,660	1,4	0,8	0,303
Низкая физ. активность ($< 3,5$ час/нед), %	28,8	40,2	0,001	15,1	27,1	$< 0,001$	1,2	0	—

Согласно данным таблицы 12, у мужчин 25–44 лет наличие ЭКГ признаков МНМ было ассоциировано с некоторым количеством факторов риска ССЗ. Так, у мужчин с повышенным уровнем в крови ХС-ЛНП распространенность наличия одного ЭКГ признака МНМ была выше на 10,6 % в сравнении с мужчинами с нормальным уровнем в крови ХС-ЛНП.

В отношении мужчин, нами также были получены три результата, не являющихся ожидаемыми. Так, у мужчин со сниженной физической активностью распространенность наличия одновременно двух ЭКГ признаков МНМ оказалась ниже на 10,6 % в сравнении с мужчинами с нормальной физической активностью. Литературные данные на этот счет разнятся. В исследовании A. Johnsen и et al. (2016) не выявили значимого влияния более высокой физической активности населения на риск развития МНМ. В одном из недавно проведенных метаанализов было выявлено, что «регулярная физическая активность по сравнению с малоподвижным образом жизни связана с уменьшением общей смертности на 22–36% и снижением сердечно-

сосудистой смертности на 25–35% при высоких уровнях физической активности населения» (Gulsin G. S. et al., 2018).

Таблица 12 – Ассоциации факторов риска ССЗ с электрофизиологическими признаками метаболических нарушений миокарда у мужчин 25–44 лет г. Новосибирска

Факторы риска	1 МНМ			2 МНМ			3 МНМ		
	Нет, %	Есть, %	p	Нет, %	Есть, %	p	Нет, %	Есть, %	p
ГиперТГ (≥ 150 мг/дл), %	35,6	39,5	0,418	23,0	32,4	0,059	2,2	1,3	0,432
ГиперХС-ЛНП (≥ 116 мг/дл), %	42,6	32,0	0,017	31,0	28,3	0,544	1,7	1,5	0,632
ГиперХС-не-ЛВП (≥ 130 мг/дл), %	41,2	32,3	0,057	29,8	30,5	0,890	1,4	1,9	0,548
АГ ($\geq 140/\geq 90$ мм рт. ст.), %	43,9	36,7	0,131	25,9	31,6	0,251	3,5	0,9	0,126
Повышенный ИМТ (≥ 25 кг/м ²), %	35,4	43,9	0,057	26,4	36,0	0,029	1,4	1,8	0,576
Абдоминальное ожирение (у мужчин ≥ 94 см, у женщин ≥ 80 см), %	34,4	42,1	0,074	23,2	35,3	0,006	1,3	1,8	0,550
Курение табака, %	43,3	35,1	0,059	29,0	31,2	0,631	1,5	1,6	0,641
Низкая физ. активность ($< 3,5$ час/нед), %	36,9	45,0	0,110	27,7	38,3	0,038	2,0	0	—

У мужчин с увеличенной ОТ и у мужчин с повышенным ИМТ распространенность наличия двух ЭКГ признаков МНМ оказалась ниже на 12,1 % и на 9,6 %, соответственно, в сравнении с мужчинами с нормальной ОТ и мужчинами с нормальным ИМТ.

У женщин проведенный однофакторный сравнительный анализ показал только одну статистически значимую ассоциацию между изученными факторами риска ССЗ и ЭКГ признаками МНМ. Так, у женщин со сниженной физической активностью распространенность наличия одного ЭКГ признака МНМ оказалась ниже на 11,2 % в сравнении с женщинами с нормальной физической активностью. В ряде исследований не было обнаружено половых различий при оценке влияния физической активности на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность (Mahalingaiah S. et al., 2018). Большинство исследований в приведенных метаанализах включали население среднего и старшего возраста. В настоящее время проведено небольшое количество клинических исследований, в которых рассматривали воздействие различных уровней физической активности на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у мужского населения моложе 45 лет и женщин моложе 55 лет (Kouvari M. et al., 2019). В нашем исследовании получены данные об обратной ассоциации ЭКГ признаков МНМ с возрастом, ИМТ, физической активностью, что, безусловно, требует дальнейшего изучения.

Проведенный далее многофакторный логистический регрессионный анализ со стандартизацией моделей по возрасту, ОТ, АГ, физической активности, липидным показателям подтвердил выявленные ассоциации (таблицы 13 и 14). Также в модель

включены ковариаты, которые не проявили статистической значимости: наличие сахарного диабета, повышенные уровни в крови ТГ (≥ 150 мг/дл), курение (курит).

Таблица 13 – Статистически значимые независимые ассоциации факторов риска ССЗ с наличием одного ЭКГ признака МНМ (результаты многофакторного логистического регрессионного анализа)

Фактор риска ССЗ	Отношение шансов	P
Популяция		
Возраст на 1 год	0,972	0,013
Пол, муж. vs жен.	1,694	0,0001
ХС-ЛНП ≥ 116 мг/дл < 116 мг/дл	1,0 1,704	0,039
АГ $\geq 140/\geq 90$ ммрт. ст. < 140/< 90 мм рт. ст.	1,0 1,392	0,049
Физическая активность, < 3,5 час/нед $\geq 3,5$ час/нед	1,0 0,665	0,009
Мужчины		
Возраст, на 1 год	0,962	0,021
АГ $\geq 140/\geq 90$ ммрт. ст. < 140/< 90 мм рт. ст.	1,0 1,568	0,039
ИМТ ≥ 25 кг/м ² < 25 кг/м ²	1,0 0,622	0,019
Физическая активность, < 3,5 час/нед $\geq 3,5$ час/нед	1,0 0,591	0,022
Женщины		
Возраст, на 1 год	0,962	0,021
ХС-не-ЛВП ≥ 130 мг/дл < 130 мг/дл	1,0 1,719	0,014
АГ $\geq 140/\geq 90$ мм рт. ст. < 140/< 90 мм рт. ст.	1,0 1,619	0,029
ИМТ ≥ 25 кг/м ² < 25 кг/м ²	1,0 0,641	0,033
Физическая активность, < 3,5 час/нед $\geq 3,5$ час/нед	1,0 0,595	0,024

Наличие двух из ЭКГ признаков МНМ в популяции 25–44 лет независимо от других исследованных факторов риска ССЗ прямо ассоциируется с мужским полом и обратно ассоциируется с возрастом, ОТ и физической активностью (таблица 14). У мужчин наличие двух из ЭКГ признаков МНМ независимо от других исследованных факторов риска ССЗ обратно ассоциируется с ОТ. У женщин наличие двух из ЭКГ признаков МНМ независимо от других исследованных факторов риска ССЗ обратно ассоциируется с физической активностью.

Таблица 14 – Статистически значимые независимые ассоциации факторов риска ССЗ с наличием двух ЭКГ признаков МНМ (Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа)

Фактор риска ССЗ	Отношение шансов	p
Популяция		
Возраст, на 1 год	0,966	0,028
Пол, муж. vs жен.	1,0 1,394	0,0001
ОТ у мужчин \geq 94 см, у женщин \geq 80 см у мужчин $<$ 94 см, у женщин $<$ 80 см	1,0 0,685	0,049
Физическая активность, $<$ 3,5 час/нед. \geq 3,5 час/нед.	1,0 0,467	0,014
Мужчины		
ОТ \geq 94 см $<$ 94 см	1,0 0,623	0,038
Женщины		
Физическая активность, $<$ 3,5 час/нед. \geq 3,5 час/нед.	1,0 0,435	0,029

Наконец, весьма важной является обнаруженная нами независимая прямая ассоциация наличия у обследуемого лица трех из ЭКГ признаков МНМ в популяции 25–44 лет (независимо от других исследованных факторов риска ССЗ) с уровнем в крови ХС-ЛНП (OR = 22,94); (p = 0,011).

Полученные результаты отражают, вероятно, значимое влияние таких факторов риска ССЗ, как повышенный уровень ХС-ЛНП, наличие АГ и курение, на возникновение у молодых людей до 45 лет ЭКГ признаков МНМ.

Связь ЭКГ признаков ишемических изменений миокарда с биомолекулами, ассоциированными с секреторной активностью висцеральных адипоцитов, у молодых людей 25-44 лет. В результате сравнительного анализа нами выявлены изменения концентрации некоторых адипокинов и метаболических гормонов у молодых людей с ЭКГ признаками ишемических изменений миокарда по эпидемиологическим критериям («определенная ИБС») по сравнению с лицами без ИБС (таблица 15).

У участников исследования с ИБС концентрации в крови таких адипокинов, как адипонектин, резистин, глюкагон и интерлейкин-6 (ИЛ-6), были в 2,9; 3,1; 1,4 и 1,6 раза выше соответственно, чем у участников без ИБС. При ИБС наблюдалась тенденция (p = 0,05) к более высокому уровню в крови амилина (в 1,7 раза).

Кроме того, в группе ИБС была отмечена более высокая концентрация липокалина-2 (в 1,2 раза), грелина (в 1,9 раз), панкреатического пептида (PP) (в 1,4 раза), глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (GIP) (в 1,1 раза), глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) (в 1,4 раза) и более низкая концентрация полипептид YY (PYY) (на 16 %) и секретина (на 7 %). Но при этом статистической достоверности достигнуто не было.

Таблица 15 – Концентрация адипокинов/метаболических гормонов в крови (Ме [25; 75])

Показатели	Нет «Определенной ИБС», n = 1 317	«Определенная ИБС», n = 46	p
Адипонектин, мкг/мл	37,0 [25,5; 114,1]	109,0 [39,5; 136,7]	0,015
Адипсин, мкг/мл	11,6 [7,5; 14,0]	12,1 [8,4; 14,1]	0,649
Липокалин-2 (NGAL), нг/мл	384,1 [198,0; 1150,4]	461,4 [276,8; 1100,2]	0,485
Ингибитор активатора плазминогена 1 (PAI-1), нг/мл	21,4 [13,0; 31,7]	21,1 [14,5; 25,9]	0,557
Резистин, нг/мл	163,4 [25,4; 597,5]	509,8 [157,7; 753,1]	0,033
Амилин, пг/мл	6,2 [3,5; 14,2]	10,4 [5,6; 16,3]	0,054
Грелин, пг/мл	34,1 [18,6; 88,4]	66,8 [23,6; 105,5]	0,123
Интерлейкин-6, пг/мл	1,2 [0,6; 2,3]	1,9 [0,9; 6,9]	0,013
ФНО- α , пг/мл	4,6 [2,9; 7,2]	4,1 [2,7; 6,8]	0,534
МСР-1, пг/мл	236,8 [161,3; 318,5]	231,3 [145,3; 321,4]	0,862
Инсулин, пг/мл	463,9 [296,0; 700,6]	463,9 [382,5; 619,1]	0,629
С-пептид, нг/мл	0,8 [0,3; 1,2]	0,7 [0,4; 1,6]	0,299
Лептин, нг/мл	4,2 [1,6; 7,9]	4,8 [1,6; 11,0]	0,881
Панкреатический полипептид (PP), пг/мл	39,8 [23,0; 77,9]	55,1 [24,4; 108,6]	0,338
Полипептид YY (PYY), пг/мл	57,0 [38,6; 77,7]	48,2 [28,3; 65,2]	0,118
Секретин, пг/мл	22,0 [15,0; 66,4]	20,5 [18,7; 59,7]	0,700
Глюкозозависимый инсулиноподобный полипептид (GIP), пг/мл	26,3 [16,2; 51,5]	29,3 [18,5; 56,6]	0,552
Глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1), пг/мл	280,8 [173,1; 488,8]	400,8 [176,0; 547,3]	0,326
Глюкагон, пг/мл	11,4 [6,8; 21,7]	16,4 [12,0; 36,4]	0,021

При исследовании корреляционных связей адипокинов и метаболических гормонов с «определенной ИБС» была обнаружена связь с глюкагоном ($r = 0,086$), ($p = 0,02$), IL-6 ($r = 0,081$), ($p = 0,01$), адипонектином ($r = 0,091$), ($p = 0,01$) и резистином ($r = 0,07$), ($p = 0,03$).

Все вышеуказанные адипокины и метаболические гормоны были включены в модель многофакторного логистического регрессионного анализа (со стандартизацией по возрасту и полу). Результаты проведенного связи адипокинов с ИБС, представлены в таблице 16. Остальные ковариаты не проявили статистической значимости.

Многофакторный логистический анализ показал, что концентрация глюкагона ассоциирована с наличием ишемических изменений ЭКГ независимо от стенокардии напряжения по Rose или ИМ в анамнезе («определенная ИБС») (ОШ = 1,019; 95 % ДИ 1,018–1,034), ($p = 0,02$).

Таблица 16 – Логистический регрессионный анализ ассоциаций адипокинов и метаболических гормонов с шансом наличия «Определенной ИБС»

Показатели	B	Отношение шансов (ОШ)	95 % доверительный интервал (ДИ)	p
Возраст, на 1 год жизни	0,094	1,099	0,984–1,227	0,093
Пол, муж vs жен	–0,107	0,899	0,281–2,878	0,858
Адипонектин, на 1 мкг/мл	0,001	1,001	0,998–1,004	0,563
Резистин, на 1 нг/мл	0,001	1,001	0,999–1,002	0,955
Глюкагон, на 1 пг/мл	0,018	1,019	1,018–1,034	0,017
IL-6, на 1 пг/мл	–0,001	0,999	0,949–1,050	0,957

Связь глюкагона с ИБС изучена недостаточно и результаты проведенных исследований достаточно противоречивы. В рандомизированном исследовании, направленном на изучение влияния глюкагона на ИБС, сахарный диабет и их факторы риска глюкагон был положительно связан с ИБС (отношение шансов 1,03; 95 % ДИ 1,0003–1,05), т. е. при каждом увеличении стандартного отклонения уровня глюкагона вероятность развития ИБС увеличивалась на 3 %. Кроме того, глюкагон не был связан с большинством факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (Ng J. C. M. et al., 2020). В исследовании R. Adela et al. – у пациентов с ИБС (без диабета) уровень глюкагона в крови был на 11 % ниже, чем в группе контроля (Adela R. et al., 2019). В исследовании на мышинной атеросклеротической модели (ApoE^{–/–}), показано, что инфузия глюкагона в высоких дозах значительно уменьшала площадь и объем аортальной бляшки у животных, причем оба показателя были обратно пропорциональны и коррелировали с уровнем глюкагона в плазме крови. То есть глюкагон обладает выраженным атеропротекторным действием, благодаря своим противовоспалительным свойствам (Osaka N. et al., 2020). Таким образом, связь глюкагона с ИБС изучена недостаточно и данные достаточно противоречивы. В нашем исследовании у участников с ЭКГ признаками ишемических изменений миокарда концентрация глюкагона была выше на 30 %, чем у остальных участников, при этом уровень глюкозы и инсулина в крови натощак в группах практически не различался. Анализ показал, что концентрация глюкагона ассоциировалась с наличием ЭКГ признаков ишемических изменений миокарда. Таким образом, возможно, что патологические изменения в миокарде запускают компенсаторные механизмы организма, в том числе увеличивая уровень глюкагона в крови независимо от концентрации глюкозы.

Связь ЭКГ признаков метаболических изменений миокарда с биомолекулами, ассоциированными с секреторной активностью висцеральных адипоцитов, у молодых людей 25-44 лет. Поскольку нами было обнаружено, что у мужчин распространенность ЭКГ признаков МНМ в 1,7 раза выше, чем у женщин, мы проводили анализ результатов по биомолекулам, ассоциированным с секреторной активностью висцеральных адипоцитов, отдельно у мужчин и у женщин с и без МНМ. У мужчин с наличием ЭКГ признаков МНМ в крови были выше уровни адипсина (в 1,1 раза) и PAI-1 (в 1,4 раза), и ниже уровни амилина (в 1,3 раза), ИЛ-6 (в 1,1 раза), лептина

(в 1,15 раза) и GLP-1 (в 1,26 раза) в сравнении с мужчинами без ЭКГ признаков МНМ (таблица 17).

Таблица 17 – Анализ уровней в крови биомолекул, ассоциированных с секреторной активностью висцеральных адипоцитов, у **мужчин** до 45 лет с наличием ЭКГ признаков метаболических изменений миокарда (Me [25%; 75%])

Показатели	Нет МНМ, n = 273	Есть МНМ, n = 340	p
Адипонектин, пг/мл	33,5 [22,4; 116,8]	37,6 [24,5; 116,1]	0,355
Адипсин, пг/мл	10,7 [7,0; 13,6]	12,2 [9,1; 14,5]	0,002
Липокалин-2 (NGAL), нг/мл	368,4 [188,3; 1163,3]	463,4 [228,5; 1198,6]	0,325
РАІ-1, пг/мл	21,4 [12,2; 32,4]	23,6 [15,8; 33,8]	0,048
Резистин, пг/мл	450,7 [32,3; 599,7]	180,0 [25,7; 595,9]	0,351
Амилин, пг/мл	8,2 [5,8; 14,9]	6,4 [1,7; 14,3]	0,005
Грелин, пг/мл	36,4 [22,6; 95,4]	30,7 [17,3; 85,2]	0,084
ИЛ-6, пг/мл	1,6 [0,8; 5,8]	1,4 [0,7; 2,8]	0,005
ФНО- α , пг/мл	4,7 [3,1; 7,5]	5,6 [3,4; 7,7]	0,200
МСР-1, пг/мл	264,9 [177,8; 340,7]	250,4 [170,4; 329,7]	0,278
Инсулин, пг/мл	509,5 [340,8; 730,1]	478,5 [319,4; 678,6]	0,305
С-пептид, нг/мл	0,6 [0,2; 1,2]	0,7 [0,2; 1,1]	0,533
Лептин, нг/мл	2,3 [1,1; 5,2]	2,0 [0,9; 4,7]	0,025
РР, пг/мл	42,7 [25,4; 84,6]	47,4 [24,0; 81,7]	0,758
РУУ, пг/мл	61,3 [44,7; 101,8]	58,0 [40,8; 84,3]	0,219
Секретин, пг/мл	19,0 [12,4; 73,9]	20,6 [15,2; 41,2]	0,879
GIP, пг/мл	32,8 [19,0; 58,4]	28,1 [18,3; 56,9]	0,476
GLP-1, пг/мл	411,6 [203,8; 582,0]	326,3 [187,4; 515,2]	0,007
Глюкагон, пг/мл	11,6 [9,0; 26,9]	12,0 [8,7; 24,5]	0,859

У женщин с наличием ЭКГ признаков МНМ в крови были выше уровни МСР-1 (в 1,1 раза) и GLP-1 (в 1,17 раза), и ниже уровень в GIP (в 1,25 раза) в сравнении с женщинами без ЭКГ признаков МНМ (таблица 18).

Проведенный далее однофакторный корреляционный анализ показал зависимость некоторых исследованных нами биомолекул, ассоциированных с секреторной активностью висцеральных адипоцитов, от возраста и ОТ. Выявлены корреляционные связи средней силы с ОТ для лептина у мужчин и женщин и для с-пептида у женщин.

Проведенный далее пошаговый многофакторный логистический регрессионный анализ показал независимые ассоциации некоторых исследованных нами биомолекул, ассоциированных с секреторной активностью висцеральных адипоцитов, с шансом наличия ЭКГ признаков МНМ (таблица 19). Включенные в модель АГ, повышенный показатель ИМТ, факт курения, уровень физической активности не проявили статистической значимости. При этом наличие ЭКГ признаков МНМ у мужчин 25–44 лет независимо от возраста и окружности талии прямо ассоциируется с концентрацией в крови адипсина и обратно ассоциируется с концентрацией в крови глюкагон-подобного пептида 1.

Таблица 18 – Анализ уровней в крови биомолекул, ассоциированных с секреторной активностью висцеральных адипоцитов, у **женщин** до 45 лет с наличием ЭКГ признаков метаболических изменений миокарда (Ме [25%; 75%])

Показатели	Нет МНМ, n = 544	Есть МНМ, n = 206	p
Адипонектин, пг/мл	39,5 [29,9; 119,8]	38,8 [31,9; 108,7]	0,713
Адипсин, пг/мл	11,6 [6,9; 14,0]	12,0 [7,2; 14,3]	0,898
Липокалин-2 (NGAL), нг/мл	396,6 [198,9; 1073,4]	356,5 [179,4; 1124,6]	0,615
РАІ-1, пг/мл	20,3 [12,3; 29,6]	19,8 [11,9; 32,0]	0,901
Резистин, пг/мл	111,5 [23,5; 595,7]	118,0 [21,8; 617,5]	0,330
Амилин, пг/мл	5,9 [1,3; 10,0]	5,6 [0,8; 13,8]	0,387
Грелин, пг/мл	36,4 [17,3; 97,4]	36,9 [22,8; 77,0]	0,812
ИЛ-6, пг/мл	0,9 [0,5; 1,9]	1,1 [0,5; 2,0]	0,178
ФНО- α , пг/мл	4,1 [2,7; 6,5]	4,5 [2,9; 7,1]	0,195
МСР-1, пг/мл	219,4 [146,7; 290,4]	241,1 [164,7; 304,9]	0,036
Инсулин, пг/мл	410,4 [272,9; 651,0]	473,7 [343,9; 700,6]	0,086
С-пептид, нг/мл	0,8 [0,4; 1,2]	0,9 [0,5; 1,3]	0,115
Лептин, нг/мл	6,6 [3,5; 12,9]	6,5 [3,5; 12,4]	0,950
РР, пг/мл	36,8 [21,4; 72,1]	33,2 [19,9; 77,6]	0,628
РУУ, пг/мл	51,2 [36,0; 69,1]	57,0 [32,3; 70,6]	0,577
Секретин, пг/мл	25,0 [17,1; 68,6]	20,9 [16,6; 83,0]	0,901
GIP, пг/мл	24,8 [15,1; 47,1]	19,8 [13,5; 33,9]	0,002
GLP-1, пг/мл	229,4 [157,6; 411,2]	267,8 [166,5; 464,5]	0,035
Глюкагон, пг/мл	11,2 [5,4; 20,2]	11,2 [5,4; 17,3]	0,461

Наличие ЭКГ признаков МНМ у женщин 25–44 лет прямо ассоциируется с концентрацией в крови с-пептида и обратно ассоциируется с концентрацией в крови глюкозозависимого инсулинотропного полипептида.

Полученные нами результаты у мужчин не противоречат известным данным мировой литературы в отношении адипсина и GLP-1. По данным некоторых исследований, адипсин является новым биомаркером, который предиктирует риск смерти от всех причин и повторную госпитализацию у пациентов с ишемической болезнью сердца (Литвинова Л. С. и соавт., 2014; Ohtsuki T. et al., 2019). Исследования кардиоваскулярной биологии инкретинов, к которым относится GLP-1, показали четкий кардиопротективный эффект этих соединений. Известно, что при СД 2 типа и при МС эффекты инкретинов снижены. Поэтому агонисты рецептора GLP-1 активно и успешно применяются у пациентов с СД 2, в том числе, при наличии еще и ИБС, ХСН – для кардиопротекции (Woo J. S. et al., 2013; Ussher J. R. et al., 2014).

Полученные нами данные также не противоречат публикациям мировой литературы в отношении с-пептида и GIP. Уровень в крови с-пептида (концевого пептида инсулина) повышен при инсулинорезистентности при МС и СД 2 типа, и в некоторых исследованиях обсуждается, что с-пептид может быть кардиометаболическим предиктором (Mahmoodi M. R. et al., 2022).

Таблица 19 – Результаты пошагового многофакторного логистического регрессионного анализа ассоциаций биомолекул, ассоциированных с секреторной активностью висцеральных адипоцитов, с шансом наличия МНМ у мужчин и женщин 25–44 лет

Показатели	Пол	B	Отношение шансов (ОШ)	95 % доверительный интервал для ОШ
Возраст, на 1 год	Мужчины	-0,031	0,969	0,944–0,996
	Женщины	-0,027	0,973	0,945–1,003
ОТ, на 1 см	Мужчины	-0,026	0,974	0,958–0,991
	Женщины	-0,015	0,985	0,968–1,002
Адипсин, на 1 мкг/мл	Мужчины	0,038	1,039	1,002–1,077
	Женщины	-0,006	0,994	0,977–1,012
РАI-1, на 1 нг/мл	Мужчины	0,001	1,001	0,999–1,002
	Женщины	-0,001	0,999	0,998–1,001
Амилин, на 1 пг/мл	Мужчины	-0,015	0,985	0,969–1,001
	Женщины	-0,002	0,998	0,972–1,025
ИЛ-6, на 1 пг/мл	Мужчины	-0,060	0,941	0,893–0,993
	Женщины	0,026	1,026	0,973–1,083
MCP-1, на 1 пг/мл	Мужчины	-0,001	0,999	0,998–1,001
	Женщины	0,001	1,001	1,000–1,003
С-пептид, на 1 нг/мл	Мужчины	-0,049	0,952	0,772–1,174
	Женщины	0,364	1,439	1,082–1,915
Лептин, на 1 нг/мл	Мужчины	-0,21	0,979	0,950–1,008
	Женщины	-0,011	0,989	0,985–1,002
GIP, на 1 пг/мл	Мужчины	-0,001	0,999	0,995–1,002
	Женщины	-0,014	0,986	0,978–0,995
GLP-1, на 1 пг/мл	Мужчины	-0,001	0,999	0,998–1,000
	Женщины	0,001	1,001	1,000–1,001

GIP как инкретин действует на островковые β -клетки, усиливая секрецию инсулина глюкозозависимым образом. Новые открытия в области биологии рецептора GIP в жировой ткани, а также данные о том, что коагонисты рецепторов GLP-1 и GIP вызывают большую потерю веса, чем при применении только агонистов GLP-1, вызвали постоянный интерес к манипулированию активностью рецептора GIP для лечения ожирения и сахарного диабета 2 типа. Поскольку сердечно-сосудистые заболевания являются причиной смерти номер один у людей с СД 2 типа, также растет интерес к пониманию сердечно-сосудистых кардиопротективных эффектов GIP/рецептор GIP (Hiromura M. et al., 2021; Greenwell A. A. et al., 2020).

Таким образом, полученные результаты отражают значимое влияние некоторых изученных нами биомолекул на возникновение у молодых людей 25–44 лет метаболических нарушений миокарда (зафиксированных ЭКГ). У мужчин до 45 лет наличие МНМ прямо ассоциировано с уровнем в крови адипокина адипсина и обратно ассоциировано с уровнем в крови инкретина с кардиопротективными свойствами – GLP-1. У женщин до 45 лет наличие МНМ прямо ассоциировано с уровнем в крови с-пептида

и обратно ассоциировано с уровнем в крови инкретина с кардиопротективными свойствами – GIP. Эти данные подчеркивают общность кардиометаболических изменений в организме от эффектов биомолекул, ассоциированных с секреторной активностью адипоцитов.

Связь ЭКГ признаков ишемических и метаболических изменений миокарда с неблагоприятным отдаленным 7-летним сердечно-сосудистым прогнозом у молодых людей 25-44 лет.

Таблица 20 – Характеристика сердечно-сосудистых событий (комбинированная конечная точка) в 7-летнем проспективном наблюдении у молодых людей до 45 лет

Сердечно-сосудистое событие (документированное)	Количество человек	Мужчины/ женщины
Сердечно-сосудистая смерть	7	6/1
ИБС (стабильная/нестабильная стенокардия напряжения)	5	4/1
Инфаркт миокарда	4	3/1
Хроническая сердечная недостаточность	5	4/1
Ишемический инсульт	2	2/0
Острое нарушение мозгового кровообращения	1	0/1
Цереброваскулярная болезнь	2	1/1
Гипертоническая болезнь (госпитализация в стационар)	14	7/7
Всего	40	27/13

В отдаленном 7-летнем периоде наблюдения за обследованными лицами, в том числе с помощью Регистра Инфаркта миокарда (ВОЗ), работающего на базе НИИТПМ – филиале ИЦиГ СО РАН, были зафиксированы впервые возникшие сердечно-сосудистые события у 40 человек (у 27 мужчин и у 13 женщин). Для статистической обработки результатов все события были объединены в комбинированную конечную точку (ККТ) по ССЗ.

Все обследованные были разделены нами на подгруппы с благоприятным сердечно-сосудистым прогнозом и неблагоприятным (наличие ККТ ССЗ). Согласно данным таблицы 20, лица с неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом при первичном обследовании имели в 6,1 раза чаще ЭКГ признаки ишемических изменений миокарда (15,2 %) в сравнении с лицами с благоприятным сердечно-сосудистым прогнозом (2,5 %). С другой стороны, лица с неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом при первичном обследовании имели в 4,1 раза чаще ЭКГ признаки метаболических изменений миокарда (7,0 %) в сравнении с лицами с благоприятным сердечно-сосудистым прогнозом (1,7 %). Также наряду с ЭКГ изменениями, лица с неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом при первичном обследовании имели чаще повышенные в крови уровни ТГ и общего ХС (в 2,3 раза), ХС-ЛНП и ХС-не-ЛВП (в 2 раза), глюкозы плазмы натощак (в 4,8 раз), были чаще с абдоминальным ожирением (в 2,4 раза) и с АГ (в 4,8 раз) в сравнении с лицами с благоприятным сердечно-сосудистым прогнозом (таблица 21).

Таблица 21 – Характеристика распространенности сердечно-сосудистых событий (комбинированная конечная точка) в подгруппах с факторами риска при первичном обследовании (абсолютное число (%))

Фактор при первичном обследовании когорты, количество обследованных на наличие фактора	Нет ССЗ ККТ, n = 1 323	Есть ССЗ ККТ, n = 40	p	
Пол, n = 1 363	Мужчины, n = 613	586 (95,6)	27 (4,4)	0,012
	Женщины, n = 750	737 (98,3)	13 (1,7)	
ЭКГ ишемические изменения, n = 1363	Нет, n = 1317	1284 (97,5)	33 (2,5)	0,0001
	Есть, n = 46	39 (84,8)	7 (15,2)	
ЭКГ метаболические изменения, n = 1363 *	Нет, n = 1177	1163 (98,8)	14 (1,2)	0,0001
	Есть, n = 186	173 (93,0)	13 (7,0)	
Курение, n = 1363	Нет, n = 895	871 (97,3)	24 (2,7)	0,594
	Есть, n = 468	453 (96,8)	16 (3,2)	
ГиперТГ (≥ 150 мг/дл), n = 1356 **	Нет, n = 1126	1100 (97,7)	26 (2,3)	0,015
	Есть, n = 230	218 (94,8)	12 (5,2)	
ГиперХС ($\geq 5,0$ ммоль/л), n = 1356 **	Нет, n = 693	681 (98,3)	12 (1,7)	0,015
	Есть, n = 663	637 (96,1)	26 (3,9)	
ГиперХС-ЛНП (≥ 116 мг/дл), n = 1356 **	Нет, n = 604	593 (98,2)	11 (1,8)	0,049
	Есть, n = 752	724 (96,4)	27 (3,6)	
ГиперХС-не-ЛВП (≥ 130 мг/дл), n = 1356 **	Нет, n = 531	522 (98,3)	9 (1,7)	0,047
	Есть, n = 825	796 (96,5)	29 (3,5)	
Сахарный диабет (ГПН ≥ 7 ммоль/л), n = 1356 **	Нет, n = 1324	1290 (97,4)	34 (2,6)	0,001
	Есть, n = 32	28 (87,5)	4 (12,5)	
Избыточная масса тела, (≥ 25 кг/м ²), n = 1363	Нет, n = 670	655 (97,8)	15 (2,2)	0,136
	Есть, n = 693	668 (96,4)	25 (3,6)	
Абдоминальное ожирение, (у мужчин ≥ 94 см, у женщин ≥ 80 см), n = 1363	Нет, n = 757	743 (98,2)	14 (1,8)	0,008
	Есть, n = 606	580 (95,7)	26 (4,3)	
Артериальная гипертензия, ($\geq 140/\geq 90$ ммрт. ст.), n = 1363	Нет, n = 1106	1087 (98,3)	19 (1,7)	0,0001
	Есть, n = 257	236 (91,8)	21 (8,2)	

Примечание: * – в группу включены только лица с 2 и более ЭКГ признаками метаболических изменений миокарда; ** – в группу включены только лица, у которых была забрана кровь для биохимических исследований

Проведенный далее многофакторный регрессионный анализ показал, что 7-летний неблагоприятный сердечно-сосудистый прогноз у молодых людей до 45 лет ассоциирован с ЭКГ признаками ишемических изменений миокарда (выявленными при первичном обследовании) независимо от возраста и пола, индекса массы тела, окружность талии, уровней ДАД, общего ХС и ТГ, креатинина крови (таблица 22).

Также проведенный многофакторный регрессионный анализ показал, что 7-летний неблагоприятный сердечно-сосудистый прогноз у молодых людей до 45 лет ассоциирован и с ЭКГ признаками метаболических изменений миокарда (выявленными при первичном обследовании) независимо от возраста, пола, индекса массы тела, окружность талии, наличия АГ, СД (по эпидемиологическим критериям), ХС-не-ЛВП, ТГ, креатинина крови (таблица 23).

Таблица 22 – Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа ассоциаций ЭКГ признаков ишемических изменений миокарда с риском развития неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза в 7-летнем проспективном наблюдении молодых людей до 45 лет

Показатели	B	Относительный риск (ОР)	95 % доверительный интервал для ОР	p
ЭКГ ишемические изменения отсутствие эпид. критериев	1,0	5,319	1,543–18,342	0,008
наличие эпид. критериев	1,671			
Возраст, на 1 год	0,131	1,140	1,037–1,252	0,007
Пол, женщины мужчины	1,0 1,098	2,998	1,020–8,812	0,046
ОТ у мужчин < 94 см, у женщин < 80 см	1,0	1,031	0,999–1,063	0,056
у мужчин ≥ 94 см, у женщин ≥ 80 см	0,030			
ДАД, на 1 мм рт. ст.	0,048	1,049	1,011–1,089	0,011
ОХС, на 1 ммоль/л	0,402	1,494	0,540–4,130	0,439
ТГ, на 1 мг/дл	0,630	1,877	0,567–6,211	0,302
Креатинин, на 1 мкмоль/л	0,036	1,036	1,000–1,073	0,047

Таблица 23 – Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа ассоциаций ЭКГ признаков метаболических изменений миокарда с риском развития неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза в 7-летнем проспективном наблюдении молодых людей до 45 лет

Показатели	B	Относительный риск (ОР)	95 % доверительный интервал для ОР	p
ЭКГ метаболические изменения нет	1,0	2,978	1,216–7,216	0,017
есть	1,091			
Возраст, на 1 год	0,078	1,081	1,006–1,160	0,033
Пол женщины	1,0	0,570	0,216–1,503	0,256
мужчины	0,562			
ОТ мужчин < 94 см, женщин < 80 см	1,0	1,011	0,980–1,043	0,501
мужчин ≥ 94 см, женщин ≥ 80 см	0,011			
АГ < 140/< 90 мм рт. ст.	1,0	3,934	1,627–9,512	0,002
≥ 140/≥ 90 мм рт. ст.	1,370			
Сахарный диабет ГПН < 7 ммоль/л	1,0	4,463	1,247–15,977	0,021
ГПН ≥ 7 ммоль/л	1,496			
ХС-не-ЛВП, на 1 мг/дл	0,009	1,009	1,001–1,017	0,032
ТГ, на 1 мг/дл	0,061	1,063	0,751–1,505	0,730
Креатинин, на 1 ммоль/л	0,022	1,022	0,984–1,063	0,259

Наши результаты не противоречат проведенным ранее подобным проспективным исследованиям на популяционном уровне и в селективных клинических группах с ССЗ у людей старше 45 лет. В исследовании Krittayaphong R. et al. (2019), было показано, что

«у пациентов с ИБС или сердечно-сосудистыми факторами риска старше 45 лет независимыми предикторами развития в отдаленном периоде комбинированной сердечно-сосудистой точки (сердечно-сосудистая смерть, несмертельный инфаркт миокарда, госпитализация из-за нестабильной стенокардии напряжения или сердечной недостаточности) были такие ЭКГ изменения при первичном обследовании, как фибрилляция предсердий, ГЛЖ, патологический зубец Q, задержка внутрижелудочковой проводимости». Zhang Z. M. et al. (2012), выявили «значимость изменений Q/ST-Tна ЭКГ у людей старше 45 лет в качестве предикторов будущих фатальных сердечных событий и общей смертности». R. J. Pires et al. (2022), показали, что «выявление у лиц с АГ старше 50 лет на ЭКГ признаков ГЛЖ является независимым предиктором сердечно-сосудистых событий».

Таким образом, у молодых людей до 45 лет не только ЭКГ признаки ишемических изменений миокарда, но и ЭКГ признаки метаболических изменений миокарда, выявленные при первичном обследовании, независимо от пола, возраста и факторов риска ассоциированы с неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом в отдаленном 7-летнем периоде.

Мы показали, что в молодой популяции до 45 лет ЭКГ признаки ишемических и метаболических изменений миокарда, выявленные при первичном обследовании, независимо от пола, возраста и факторов риска ассоциированы с неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом в отдаленном 7-летнем периоде. В связи с чем профилактическая кардиология крайне важна и актуальна, особенно в эпоху широкого использования в клинической практике современных высокотехнологичных методов лечения ССЗ и эффективной медикаментозной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведен большой комплекс исследований с использованием современных эпидемиологических, функциональных, клинических и фундаментальных биохимических методов анализа, что позволило достигнуть решения проблемы диагностики и распространенности ишемических и метаболических изменений миокарда, их связи с традиционными факторами риска, их ассоциации с метаболическими биомолекулами, а также роли в предсказании неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза в отдаленном периоде в молодом возрасте до 45 лет.

Полученные результаты свидетельствуют о невысокой распространенности ЭКГ признаков ишемических изменений миокарда в популяции до 45 лет, и о высокой распространенности ЭКГ признаков метаболических изменений миокарда в популяции до 45 лет, особенно у мужчин.

Полученные результаты указывают на значимые ассоциации ЭКГ признаков ишемических и метаболических изменений миокарда с традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. В молодой популяции 25–44 лет г. Новосибирска ИБС, определенная по стандартизованным эпидемиологическим критериям (ЭКГ признаки ишемических изменений миокарда), независимо от других липидных и нелипидных факторов риска ассоциируется с наличием у молодых людей артериальной гипертензии и сниженного уровня в крови ХС-ЛВП. Также выявлены значимые ассоциации таких факторов риска ССЗ, как повышенный уровень ХС-ЛНП,

наличие артериальной гипертензии и увеличенной окружности талии с наличием у молодых людей до 45 лет ЭКГ признаков метаболических изменений миокарда. Полученные результаты отражают вклад известных факторов риска ССЗ в риск возникновения у молодых людей 25–44 лет ЭКГ признаков нарушений миокарда, а также указывает на потенцирующее влияние метаболических нарушений в организме на развитие не только факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, но и метаболических нарушений миокарда.

Полученные результаты указывают на значимые ассоциации ЭКГ признаков и ишемических и метаболических изменений миокарда с некоторыми метаболическими биомолекулами, ассоциированными с секреторной активностью висцеральных адипоцитов, в молодой популяции 25–44 лет. По результатам многофакторного логистического регрессионного анализа концентрация глюкагона в крови ассоциирована с наличием ЭКГ признаков ишемических изменений миокарда, что предполагает прямое воздействие глюкагона на сердечно-сосудистую систему. У мужчин до 45 лет наличие МНМ прямо ассоциировано с уровнем в крови адипокина адипсина и обратно ассоциировано с уровнем в крови инкретина с кардиопротективными свойствами – люкагон-подобного пептида 1. У женщин до 45 лет наличие МНМ прямо ассоциировано с уровнем в крови с-пептида и обратно ассоциировано с уровнем в крови инкретина с кардиопротективными свойствами – глюкозозависимого инсулинотропного пептида. Эти данные подчеркивают общность кардиометаболических изменений в организме от эффектов биомолекул, ассоциированных с секреторной активностью адипоцитов.

Наконец, крайне важно отметить, что у молодых людей до 45 лет выявление на ЭКГ не только ишемических, но и метаболических изменений миокарда весьма важно для оценки риска неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза в отдаленном периоде. Мы показали, что в молодой популяции до 45 лет ЭКГ признаки ишемических и метаболических изменений миокарда, выявленные при первичном обследовании, независимо от пола, возраста и факторов риска ассоциированы с неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом в отдаленном 7-летнем периоде.

Результаты проведенного исследования отражают не снижающуюся со временем актуальность, важность и значимость проведения ЭКГ обследований не только селективных клинических групп пациентов, но и населения, особенно работоспособного молодого возраста, на профилактических осмотрах и скрининговых популяционных обследованиях.

ВЫВОДЫ

1. У жителей г. Новосибирска 25–44 лет распространенность ЭКГ признаков ишемических изменений миокарда, соответствующие категории «определенная ИБС», 3,37 %, у мужчин – 2,94 %, у женщин – 3,73 %.

2. У жителей г. Новосибирска 25–44 лет распространенность ЭКГ признаков метаболических изменений миокарда 40,1 % (у мужчин – 55,5 %, у женщин ниже в 2 раза – 27,5 %), ($p = 0,0001$). У мужчин из популяционной выборки жителей г. Новосибирска 25–44 лет выше распространенность таких ЭКГ признаков МНМ как элевация сегмента ST ($p = 0,0001$), изменения зубца T ($p = 0,025$), феномена $TV1 > TV6$ ($p = 0,014$) и ЭКГ признаков ГЛЖ ($p = 0,038$) в сравнении с женщинами.

Распространенность наличия одного ЭКГ признака МНМ была на 11 % выше, а двух ЭКГ признаков МНМ – на 16,7 % выше у мужчин, в сравнении с женщинами.

3. В популяции 25–44 лет и у мужчин не было выявлено значимых независимых ассоциаций исследуемых липидных и нелипидных факторов риска с относительным риском наличия ЭКГ признаков ишемических изменений миокарда. У женщин 25–44 лет относительный риск наличия ЭКГ признаков ишемических изменений миокарда выше в 3,8 раза у женщин с низким уровнем в крови ХС-ЛВП (OR = 3,80), ($p = 0,02$) и выше в 4,57 раза у женщин с АГ (OR = 4,57), ($p = 0,016$).

4. В популяции 25–44 лет наличие двух из ЭКГ признаков МНМ независимо от других исследованных факторов риска ССЗ прямо ассоциируется с мужским полом (OR = 1,39), ($p = 0,0001$) и обратно ассоциируется с возрастом (OR = 0,96), ($p = 0,028$), ОТ (OR = 0,68), ($p = 0,049$) и физической активностью (OR = 0,46), ($p = 0,014$). Наличие двух из ЭКГ признаков МНМ независимо от других исследованных факторов риска ССЗ обратно ассоциируется у мужчин с ОТ (OR = 0,62), ($p = 0,038$), у женщин с физической активностью (OR = 0,43), ($p = 0,029$). В популяции 25–44 лет наличие трех из ЭКГ признаков МНМ независимо от других исследованных факторов риска ССЗ прямо ассоциируется с уровнем в крови ХС-ЛНП (OR = 22,93), ($p = 0,011$).

5. В популяции 25–44 лет наличие ЭКГ признаков ишемических изменений миокарда прямо ассоциировано с уровнем в крови биомолекулы глюкагон (OR = 1,01), ($p = 0,017$).

6. У мужчин 25–44 лет наличие ЭКГ признаков МНМ независимо от возраста и окружности талии прямо ассоциировано с уровнем в крови адипсина (OR = 1,03), ($p = 0,039$) и обратно ассоциировано с уровнем в крови глюкагон-подобного пептида 1 (OR = 0,99), ($p = 0,042$). У женщин до 45 лет наличие ЭКГ признаков МНМ прямо ассоциировано с уровнем в крови с-пептида (OR = 1,43), ($p = 0,012$) и обратно ассоциировано с уровнем в крови глюкозозависимого инсулиотропного пептида (OR = 0,98), ($p = 0,001$).

7. В популяции 25–44 лет 7-летний неблагоприятный сердечно-сосудистый прогноз (развитие комбинированной точки по ССЗ) прямо ассоциирован с ЭКГ признаками ишемических изменений миокарда, выявленными при первичном обследовании (OR = 5,31), ($p = 0,008$), а также с возрастом на 1 год жизни (OR = 1,14), ($p = 0,007$), мужским полом (OR = 2,99), ($p = 0,046$), уровнем ДАД на 1 мм рт. ст. (OR = 1,04), ($p = 0,011$) и уровнем креатинина крови на 1 ммоль/л (OR = 1,03), ($p = 0,047$).

8. В популяции 25–44 лет 7-летний неблагоприятный сердечно-сосудистый прогноз (развитие комбинированной точки по ССЗ) прямо ассоциирован с ЭКГ признаками МНМ, выявленными при первичном обследовании (OR = 2,97), ($p = 0,017$), а также с возрастом на 1 год жизни (OR = 1,08), ($p = 0,033$), наличием АГ (OR = 3,93), ($p = 0,002$), наличием СД 2 типа по эпидемиологическим критериям (OR = 4,46), ($p = 0,021$) и уровнем ХС-не-ЛВП крови на 1 мг/дл (OR = 1,01), ($p = 0,032$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Женщинам 25–44 лет с артериальной гипертензией и сниженным уровнем в крови ХС-ЛВП необходимо назначать запись ЭКГ с целью выявления у них ЭКГ признаков ишемических изменений миокарда.

2. Людям 25–44 лет с повышенным уровнем в крови ХС-ЛНП необходимо рекомендовать запись ЭКГ с целью выявления у них ЭКГ признаков метаболических изменений миокарда.

3. При планировании и осуществлении мероприятий по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у молодых людей 25–44 лет необходимо в комплекс первичного обследования обязательно включать оценку электрофизиологических признаков не только ишемических, но и метаболических изменений миокарда, для оценки риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде.

СПИСОК СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Липиды крови и стенокардия напряжения (по эпидемиологическому кардиологическому опроснику Роуза) в популяции 25–45 лет Новосибирска / Ю. И. Рагино, Л. В. Щербакова, Д. В. Денисова [и др., в том числе **Н. А. Кузьминых**] // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 3S. – С. 30–35. – DOI: 10.18087/cardio.2600.

2. Распространенность ишемической болезни сердца (по эпидемиологическим критериям) и ее ассоциации с липидными и нелипидными факторами риска в популяции 25–45 лет Новосибирска / Ю. И. Рагино, **Н. А. Кузьминых**, Л. В. Щербакова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 6. – С. 78–84. – DOI: 10.15829/1560-4071-2019-6-78-84.

3. Характеристика факторов риска у молодых людей с ранней ишемической болезнью сердца на фоне абдоминального ожирения / Ю. И. Рагино, **Н. А. Кузьминых**, В. И. Облаухова [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2020. – Т. 9, № 2. – С. 64–73. – DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-2-64-73.

4. The Blood Cytokine Profile of Young People with Early Ischemic Heart Disease Comorbid with Abdominal Obesity / Y. I. Ragino, V. I. Oblaukhova, Y. V. Polonskaya [et al., incl. **N. A. Kuzminykh**] // J. Pers. Med. – 2020. – Vol. 10, N 3. – P. 87. – DOI: 10.3390/jpm10030087.

5. Адипокины крови у молодых людей с ранней ишемической болезнью сердца на фоне абдоминального ожирения / Ю. И. Рагино, Л. В. Щербакова, В. И. Облаухова [и др., в том числе **Н. А. Кузьминых**] // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 4. – С. 32–38. – DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1369.

6. Ассоциации факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с электрофизиологическими признаками метаболических нарушений миокарда в молодой популяции 25–44 лет / **Н. А. Кузьминых**, Л. В. Щербакова, В. С. Шрамко [и др.] // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, № 12. – С. 49–56. – DOI: 10.17116/profmed20212412149.

7. Ассоциации ЭКГ феномена TV1>TV6 как электрофизиологического признака метаболических нарушений миокарда с факторами риска ишемической болезни сердца в популяции 25–44 лет / **Н. А. Кузьминых**, Л. В. Щербакова, В. С. Шрамко [и др.] // Атеросклероз. – 2021. – Т. 17, № 2. – С. 22–32. – DOI: 10.52727/2078-256X-2021-17-2-22-32.

8. Ассоциации элевации и депрессии сегмента ST, изменений зубца T как электрофизиологических признаков метаболических нарушений миокарда с липидными и нелипидными факторами риска ишемической болезни сердца в популяции 25–44 лет / **Н. А. Кузьминых**, Л. В. Щербакова, В. С. Шрамко [и др.] // Комплексные проблемы

сердечно-сосудистых заболеваний. – 2021. – Т. 10, № 4. – С. 29–38. – DOI: 10.17802/10.17802/2306-1278-2021-10-4-29-38.

9. Prevalence of Early Ischemic Heart Disease and its Associations with Risk Factors and Socioeconomic Variables in the 25–44-Year Age Group in Nobosibirsk / Y. I. Ragino, **N. A. Kuzminykh**, L. V. Shcherbakova [et al.] // Int. J. Cardiovasc. Dis. Diagn. – 2021. – Vol. 6, N 1. – P. 45.

10. Ассоциации биомолекул, связанных с секреторной активностью висцеральных адипоцитов, с электрофизиологическими признаками метаболических нарушений миокарда у лиц до 45 лет / **Н. А. Кузьминых**, Л. В. Щербакова, Е. В. Каштанова [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2023. – Т. 12, № 3. – С. 38–49. – DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-3-38-49.

11. Метаболические гормоны крови у молодых людей с электрокардиографическими признаками ишемических изменений миокарда / Е. М. Стахнёва, **Н. А. Кузьминых**, Л. В. Щербакова [и др.] // Кардиология. – 2023. – Т. 63, № 11. – С. 4–11. – DOI: 10.18087/cardio.2023.11.n2492.

12. Ассоциации ЭКГ признаков ишемических и неспецифических признаков метаболических изменений миокарда с неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом в 7-летнем проспективном наблюдении молодых людей до 45 лет / **Н. А. Кузьминых**, Л. В. Щербакова, В. В. Гафаров [и др.] // Кардиология. – 2024. – Т. 64, № 3. – С. 18–24. DOI: 10.18087/cardio.2024.3.n2571.

13. Ассоциации циркулирующих адипокинов и ишемической болезни сердца у лиц молодого возраста / А. Д. Худякова, Я. В. Полонская, Л. В. Щербакова [и др., в том числе **Н. А. Кузьминых**] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, № 5. – С. 6–15. – DOI: 10.15829/1728-8800-2024-3965.

14. **Кузьминых, Н. А.** Прогностическая значимость электрокардиографических показателей, ассоциированных с метаболическими изменениями миокарда / **Н. А. Кузьминых**, Ю. И. Рагино // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2024. – Т. 13, № 2. – С. 82–92. – DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-2-82-92.

15. Липидный и адипокино-цитокиновый профиль крови и показатели ЭКГ у молодых людей 25–45 лет (ЛАЦПКПЭ) : свидетельство о государственной регистрации базы данных / Я. В. Полонская, Е. В. Каштанова, **Н. А. Кузьминых** [и др.]. – № 2024625317 (RU) ; заявл., опубл. 19.11.2024. – Бюл. № 11.

16. Электрокардиографические признаки ишемических изменений миокарда у людей 25–45 лет (ЭПИИМ) : свидетельство о государственной регистрации базы данных / **Н. А. Кузьминых**, Я. В. Полонская, Е. В. Каштанова, [и др.]. – № 2024625222 (RU) ; заявл., опубл. 15.11.2024. – Бюл. № 11.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
АО	– абдоминальное ожирение
ГЛЖ	– гипертрофия левого желудочка
ГПН	– глюкоза плазмы крови натощак
ДАД	– диастолического артериального давления
ИБС	– ишемическая болезнь сердца

ИМ	– инфаркт миокарда
ИМТ	– индекс массы тела
ККТ	– комбинированная конечная точка
МНМ	– метаболические нарушения миокарда
МС	– метаболический синдром
ОТ	– окружность талии
САД	– систолическое артериальное давление
СД	– сахарный диабет
СН	– стенокардия напряжения
ССЗ	– сердечно-сосудистое заболевание
ФНО- α	– фактор некроза опухоли альфа
ФР	– факторы риска
ХС	– общий холестерин
ХС-ЛВП	– холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС-ЛНП	– холестерин липопротеинов низкой плотности
ХС-не-ЛВП	– холестерин не липопротеинов высокой плотности
ЭКГ	– электрокардиография
ДИ	– доверительный интервал
GIP	– глюкозозависимый инсулиотропный полипептид
GLP-1	– глюкагон-подобный пептид 1
MCP-1	– моноцитарно-хемоаттрактантный протеин 1
NGAL	– липокалин-2
ОШ	– отношение шансов
РАI-1	– ингибитор активатора плазминогена 1
РР	– панкреатический полипептид,
РYY	– пептид YY

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает **глубокую признательность** сотрудникам НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ИЦиГ СО РАН:

- Щербаковой Лилии Валерьевне – за помощь по статистической обработке результатов исследования;
- д.м.н. Денисовой Диане Вахтанговне – за организацию скрининг-обследования населения 25-44 лет г. Новосибирска;
- Лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний под руководством д.б.н. Каштановой Елены Владимировны за помощь в выполнении фундаментальных биохимических исследований;
- д.м.н., профессору, Заслуженному деятелю науки РФ – Гафарову Валерию Васильевичу – за получение данных из Регистра Инфаркта миокарда в г. Новосибирске (Регистр работает по Программе ВОЗ).

Соискатель

Кузьминых Н.А.